

# Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов

Зырянов С.К.<sup>1,2</sup>, Бутранова О.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт)

<sup>2</sup> — ГБУ города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»

**Аннотация.** Внебольничная пневмония (ВП) является лидирующим заболеванием в группе инфекций дыхательных путей. Тяжесть ВП варьирует от нетяжёлых форм, подлежащих амбулаторному лечению, до тяжёлых, требующих госпитализации. Значимое количество отрицательных исходов, включая летальный, делает актуальным регулярный анализ терапевтических тактик ведения пациентов с данной патологией, с фокусом на рациональной антибиотикотерапии. Цель обзорной статьи состоит в оценке рационального подхода к выбору эмпирического препарата для антибиотикотерапии ВП в различных популяциях пациентов. Представленный обзор включает анализ современных клинических рекомендаций по антибиотикотерапии ВП у пациентов детского возраста и взрослых с учётом текущих данных о резистентности основных возбудителей ВП и результатов клинических исследований, посвящённых эффективности применения указанных в клинических рекомендациях антимикробных препаратов. Анализ распространённости возбудителей ВП позволяет сделать вывод о сохранении лидирующих позиций *Streptococcus pneumoniae* и атипичной микрофлоры с тенденцией к возрастанию роли потенциально резистентных микроорганизмов — *Staphylococcus aureus* и грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, представители семейства Enterobacteriaceae). Схемы эмпирической антибиотикотерапии ВП у взрослых и детей, согласно клиническим руководствам стран Европы, США и России, включают β-лактамы, макролиды, респираторные фторхинолоны и доксициклин. В РФ сохранён достаточно высокий уровень чувствительности основных возбудителей ВП по отношению к β-лактамам (прежде всего ингибитор-защищённым аминопенициллинам, цефалоспорином III поколения), респираторным фторхинолонам и макролидам. Анализ клинических исследований эффективности эмпирической антибиотикотерапии свидетельствует о сохранении преимуществ аминопенициллинов в терапии амбулаторных пациентов за исключением случаев, вызванной атипичной микрофлорой, где препаратом выбора являются макролиды. Комбинация β-лактама плюс макролид показана пациентам с увеличением степени тяжести ВП на фоне риска атипичной микрофлоры. Ингибитор-защищённые β-лактамы, цефалоспорины II и III поколений и респираторные фторхинолоны необходимы для терапии тяжёлой ВП.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония; клинические рекомендации; аминопенициллины; рациональная антибиотикотерапия; возбудители внебольничной пневмонии; *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; устойчивость к противомикробным препаратам

## Для цитирования:

Зырянов С.К., Бутранова О.И. Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №1. — С.97—113. DOI: 10.24411/25880519-2019-10067.

## Modern approaches to the rational choice of antibiotic for treatment of community-acquired pneumonia in various categories of patients

Zyryanov SK<sup>1,2</sup>, Butranova OI<sup>1</sup>

Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

**Abstract.** Community-acquired pneumonia (CAP) is the leader among respiratory tract infections. The severity of CAP varies from mild forms (outpatient treatment) to severe, requiring hospitalization. A significant number of negative clinical outcomes, including lethal, actualize regular analysis of patient's management strategies with a focus on a rational antibiotic therapy. The purpose of the review is to evaluate a rational approach to the choice of an empirical drug for antibiotic therapy of CAP in different patient populations. This review includes an analysis of modern clinical guidelines for CAP antibiotic therapy in pediatric patients and adults, considering current data on the resistance of the main pathogens and the results of clinical efficacy trials involving antimicrobials listed in the given guidelines. Analysis of the prevalence of causative agents of CAP reveals leading positions of *Streptococcus pneumoniae* and atypical microflora with a tendency to increase of the role of potentially resistant microorganisms — *Staphylococcus aureus* and Gram-negatives (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, family of Enterobacteriaceae). The schemes of CAP empiric antibiotic therapy in adults and children according to the clinical guidelines in Europe, USA, and Russia include β-lactams, macrolides, respiratory fluoroquinolones and doxycycline.

In Russian Federation, a sufficiently high level of sensitivity of major CAP pathogens is detected for  $\beta$ -lactams (inhibitor-protected aminopenicillins, third-generation cephalosporins), respiratory fluoroquinolones and macrolides (azithromycin, clarithromycin). Analysis of clinical efficacy trials of empiric antibiotic therapy revealed benefits of aminopenicillins in treatment of outpatients, except in cases caused by atypical microflora macrolides are the drug of choice. The combination of  $\beta$ -lactam antibiotic plus macrolide is indicated for patients with increased CAP severity rates and risks of atypical microflora. Inhibitor-protected  $\beta$ -lactams, cephalosporins II and III generations, and respiratory fluoroquinolones are essential to treat severe CAP.

**Keywords:** CAP guidelines; aminopenicillins; rational antibiotic therapy; community-acquired pneumonia; CAP pathogens; *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*: antimicrobial resistance

**For citation:**

Zyryanov SK, Butranova OI. Modern approaches to the rational choice of antibiotic for treatment of community-acquired pneumonia in various categories of patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1:97–113. (In Russ). DOI: 10.24411/25880519-2019-10067.

### Введение

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают лидирующее положение в группе инфекционных заболеваний практически во всех странах. Среди ОРИ максимальный уровень летальности характерен для инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП); по данным ВОЗ ИНДП в 2015 г. стали причиной смерти 3,2 млн человек во всём мире [1]. В РФ заболеваемость острыми респираторными инфекциями, согласно данным за 2016 г., составила 21 658,26 случаев на 100 тыс. населения [2]. Внебольничная пневмония (ВП) является одной из наиболее частых ИНДП, заболеваемость ВП в 2016 г. в России составила 418,02 случая на 100 тыс. населения; смертность от пневмонии составила для РФ 30 716 случаев в 2016 г. [2]. Показатели заболеваемости и исходы ИНДП, включая прежде всего ВП, варьируют в разных странах, но, тем не менее, позволяют говорить об универсальной актуальности этой группы заболеваний для здравоохранения всех стран мира. Число случаев ВП в США составляет около 5,6 млн в год; из них 80 % — амбулаторные пациенты с показателем смертности менее 1 %, 20 % — стационарные пациенты с показателем смертности от 12 до 40 % [3]. Показатель заболеваемости ВП для взрослого населения составляет от 5,15 до 7,06 случаев на 1000 человек в год; в детской популяции младше 4 лет и взрослой старше 60 лет этот показатель составляет более 12 случаев на 1000 человек в год. Уровень смертности в случае ВП варьирует в зависимости от региона и составляет 7,3 % для США и Канады, 9,1 % для Европы и около 13,3 % для стран Латинской Америки [4]. По данным *Lopardo GD, et al.* (2018 г.) [5] число случаев ВП в Аргентине составило 7,03 (95 % ДИ: 6,64 до 7,44) на 1000 человеко-лет, в Уругвае — 6,33 (95 % ДИ: 5,92 до 6,78) на 1000 человеко-лет и в Парагвае — 1,76 (95 % ДИ: 1,55 до 2,00) на 1000 человеко-лет.

Для ВП характерно поражение крайних возрастных категорий пациентов — раннего детского и старческого возраста. У детей в возрасте до 5 лет

лидирующей причиной смертности остаётся ВП (до 14-15 %) [6, 7]. Примерно 45 % всех случаев ВП приходится на долю пациентов старше 65 лет [8, 9]. В европейских странах заболеваемость ВП у пациентов  $\geq 65$  лет составляет от 76 до 140 случаев на 10 000 взрослых в год [10]. В США частота ВП у пациентов в возрасте от 65 до 79 лет составляет 63 случая на 10 000, в возрасте старше 80 лет увеличивается до 164,3 случая на 10 000 [11].

Ведение пациентов с ВП, как правило, основано на эмпирическом подходе к выбору антибактериального препарата: идентификация конкретного возбудителя в большинстве случаев не проводится, параметры чувствительности микроорганизма неизвестны. Надлежащий выбор эмпирической антибиотикотерапии базируется на информации о наиболее распространённых возбудителях, полученной в результате проведения этиологических исследований, и на данных эффективности групп антибактериальных препаратов, полученных в рандомизированных клинических исследованиях. Изменения в структуре микрофлоры, характерной для ВП, и в параметрах её чувствительности к антибиотикам широкого спектра действия могут привести к катастрофическому росту резистентности микроорганизмов и повышению показателей летальности в таких группах риска ВП, как дети до 5 лет и пациенты пожилого и старческого возраста. Фармакоэкономические исследования ВП обнаружили значительную зависимость уровня расходов на ведение пациентов от возраста и факта госпитализации. Согласно данным исследования *Rozenbaum M.H. и соавт.* (2015 г.) [12], представившего анализ 195 372 случаев ВП в Нидерландах (63 % — госпитализированные пациенты), затраты на амбулаторный эпизод ВП составили от 344 евро (482 евро) для детей в возрасте от 0 до 9 лет до 10 284 евро (16 374 евро) на эпизод ВП у госпитализированных пациентов в возрасте от 50 до 64 лет (отделение интенсивной терапии). 76 % от объёма всех затрат в данном исследовании приходилось на пациентов старше 50 лет (64 % от исследуемой популяции).

## Особенности микрофлоры у пациентов с ВП

Современные данные (полученные при анализе бактерий в бронхоальвеолярном лаваже здорового взрослого человека с помощью независимых от культуры методов) утверждают, что в норме лёгкие человека не являются стерильными, они заселены определёнными видами микроорганизмов, принадлежащими к трём основным типам: Bacteroidetes, Firmicutes и Proteobacteria. Доминантные роды в лёгких включают Prevotella, Veillonella, Pseudomonas, Fusobacteria и Streptococcus [13]. В случае ВП микробиологическая картина резко изменяется. Исследования, проведённые в развитых странах (Европа, Северная Америка, Япония, Австралия), обнаружили около 10 видов бактерий, регулярно идентифицируемых в качестве патогенов у пациентов с ВП на фоне нормального иммунного ответа. Микробиологическая картина возбудителей ВП конца XX века в Европе, полученная на основании анализа 41 клинического исследования [14], имеет следующий вид: *Streptococcus pneumoniae* — основной возбудитель ВП (19,3 % для амбулаторных пациентов, 25,9 % — для госпитализированных), реже обнаруживается *Mycoplasma pneumoniae* (11,1 % — для амбулаторных пациентов, 7,5 % — для госпитализированных пациентов), *Chlamydomphila pneumoniae* (8 % — для амбулаторных пациентов, 7 % — для госпитализированных), *Legionella spp.* (1,9 % — для амбулаторных пациентов, 4,9 % — для госпитализированных) и *Haemophilus influenzae* (3,3 % — для амбулаторных пациентов, 4,0 % — для госпитализированных). Анализ возбудителей ВП в Европе в более позднем периоде, выполненный в литературном обзоре Torres A. и др. (2014 г.) (33 европейских исследования (Дания (n = 1), Франция (n = 3), Германия (n = 3), Греция (n = 1), Италия (n = 4), Испания (n = 20) и Великобритания (n = 1)), обнаружил схожую картину в отношении частоты выделения пневмококка и атипичных бактерий: *S. pneumoniae* — 12,0-85,0 %, *M. pneumoniae* — до 61,3 %, *L. pneumophila* — до 20,1 % и *C. pneumoniae* — до 9,9 %, *C. burnetii* — до 3,4 % [15]. Отличием данной работы стало выявление значимого числа случаев ВП (преимущественно у госпитализированных пациентов), вызванных *S. aureus* (до 20,0 %), *P. aeruginosa* (до 16,8 %, преимущественно, у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ)), *Klebsiella pneumoniae* (до 5,0 %) и *Acinetobacter baumannii* (выделено у 2,0 % в одном исследовании у пациентов, госпитализированных с бактериемией на фоне ВП, вызванной грамотрицательной микрофлорой (Гр-)). Данная работа также обнаружила возрастные особенности микробного спектра ВП: наиболее характерными для популяции пожилых пациентов ( $\geq 65$  лет) были *S. pneumoniae* (<65 лет: 20,9-28,0 %;  $\geq 65$  лет: 19,9-85,0 %), *H. influenzae* (<65 лет: 4,1-6,4 %;  $\geq 65$  лет: 2,9-29,4 %) и респираторные вирусы (<65 лет: 4,6—7,7 %;  $\geq 65$  лет: 7,8-18,6 %)), у более молодых па-

циентов чаще определялась *M. pneumoniae* (<65 лет: 14,0-25,1 %;  $\geq 65$  лет: 0,7-6,8 %). Похожие результаты в отношении пожилых пациентов продемонстрировало популяционное исследование с участием 700 больных с ВП (276 госпитализированных и 424 амбулаторных, Испания, 2012 г.) [16]: обнаружена тенденция к увеличению доли пневмококковой инфекции ( $p < 0,0001$ ) у пациентов  $> 74$  лет на фоне снижения доли атипичной инфекции ( $p < 0,0001$ ).

Данные о возбудителях пневмонии в США приведены в работе Wuerth BA, et al. (2016 г.), представлявшей ретроспективное когортное исследование на основе данных национальной базы данных пациентов, госпитализированных в срок с 2002 по 2011 гг. (Nationwide Inpatient Sample (NIS)) [17]. Было выявлено 6 наиболее распространённых возбудителей пневмонии (число случаев на 100 000 человек): *Staphylococcus aureus* — 19,2, *Pneumococcus* — 12,6, *Pseudomonas spp.* — 11,0, вирус гриппа — 9,0, *Klebsiella spp.* — 3,6, *Haemophilus influenzae* — 2,7. В исследовании были выявлены тенденции по изменению частоты госпитализации пациентов с пневмонией в зависимости от возбудителя с 2002 по 2011 гг.: снижение в случае *Pneumococcus* на 23 % ( $p < 0,001$ ) и *H. influenzae* на 42 % ( $p < 0,001$ ); увеличение в случае *Klebsiella spp.* на 35 % ( $p < 0,001$ ), *Pseudomonas spp.* на 23% ( $p < 0,001$ ), *S. aureus* на 23 % ( $p < 0,001$ ) и в случае вируса гриппа на 132 % ( $p < 0,001$ ).

В целом, данные по этиологии ВП в развитых странах указывают на то, что, несмотря на сохраняющиеся лидирующие позиции пневмококка и атипичных микроорганизмов (прежде всего *M. pneumoniae*), появляется выраженная тенденция к увеличению доли возбудителей, ранее считавшихся специфичными для нозокомиальных инфекций (*P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*), высокие риски представляет ВП, вызванная *S. aureus*, что связано с увеличением показателей резистентности этого микроорганизма (MRSA).

Картина возбудителей ВП в странах Африки, в целом, близка к общемировым показателям [18]. В большинстве случаев ИНДП определяется *Streptococcus pneumoniae*, прочие микроорганизмы включают *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и грамотрицательные микроорганизмы (такие, как *Klebsiella pneumoniae*). Отличием является низкая встречаемость атипичных бактерий (<2 % от всех ВП у взрослых). *Bordetella pertussis* может определяться у детей старшего возраста и взрослых. В 2014 году коклюш был выявлен у <5 % всех пациентов с ИНДП. *Pseudomonas aeruginosa* отмечается у пациентов с тяжёлой ВП на фоне злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний. У 18-40 % пациентов с ВП в Южной Африке имеется туберкулёз [18].

Показательны данные о распространённости возбудителей ВП в странах Азии, где проживает около 60 % всего населения Земли. В работе Peto L, et al (2014 г.) [19] представлены средневзвешенные пока-

Таблица 1

Средневзвешенные значения встречаемости возбудителей ВП в странах Азии (госпитализированные пациенты) (Peto L, et al, 2014 г., с изменениями) [19]

Страна	Число пациентов в исследовании	% <i>S.pneumoniae</i>	% <i>H.influenzae</i>	% <i>S.aureus</i>	% <i>K.pneumoniae</i>	% прочих Гр-бактерий	% <i>M.pneumoniae</i>	% <i>C.pneumoniae</i>	% <i>Legionella spp.</i>	% вирусов	% <i>M.tuberculosis</i>
Япония	1894	24/26	10	3	2	4	8	5	1	5	—
Южная Корея	545	14	1	—	3	—	7	9	1	—	—
Тайвань	418	14/23	5	1	7	2	14	8	2	—	—
Китай	2494	8/9	9	2	3	3	11	5	3	11	—
Таиланд	1674	8/12	3	4	9	5	2	7	4	22	—
Малайзия	791	4/4	4	4	10	9	7	6	4	—	7
Сингапур	265	5	4	—	2	—	7	—	1	—	—
Филиппины	239	12	19	—	6	—	—	—	—	—	—
Индия	923	9	1	6	9	14	14	15	6	—	3
По всем странам	9352	12	7	4	6	4	8	7	3	10	

Таблица 2

Распределение бактериальных возбудителей ВП у детей в зависимости от региона (Rodrigues CMC, et al, 2018, с изменениями) [6]

Патоген	% пациентов				
	Великобритания	США	Гамбия	Нигерия	Индия
<i>S. pneumoniae</i>	17,4	4,0	91,0	5,1	5,7
<i>H. influenzae</i>	2,3	—	23,0	—	0,8
<i>Streptococcus</i> группы А	10,5	1,0	—	—	—
<i>S. aureus</i>	2,3	1,0	6,0	37,3	0,8
<i>M. pneumoniae</i>	9,9	8,0	—	—	4,3 (серология)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,3	—	—	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,8	—	—	15,3	0,2

Таблица 3

Этиология ВП у пациентов пожилого возраста (Cillóniz, et al, 2018 г., изменениями) [8]

Возбудитель	Частота встречаемости, %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10—50
Внутриклеточные бактерии	2—15
<i>Haemophilus influenzae</i>	1—10
Респираторные вирусы	2—20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1—15
<i>Staphylococcus aureus</i>	1—7
Полимикробная этиология	2—13
<i>Enterobacteriaceae</i>	1—3
Аспирация	10

затели встречаемости основных возбудителей ВП в различных странах азиатского региона: *Streptococcus pneumoniae* — 12 %, вирусы — 10 %, *Mycoplasma pneumoniae* — 8 %, *Chlamydomphila pneumoniae* — 7 %, *Haemophilus influenzae* — 7 %, *Klebsiella pneumoniae* — 6 %, *Staphylococcus aureus* — 4 %, прочие грамотрицательные бактерии — 4 %, *Legionella spp.* — 3 % (табл. 1).

Так как ВП характеризуется высокими показателями заболеваемости в детском и старческом возрасте, стоит отметить особенности частоты встречаемости возбудителей в данных популяциях. В работе Rodrigues С.М.С. и соавт. (2018 г.) [6] представлены данные о возбудителях ВП у детей в зависимости от региона. В целом в детской популяции *Streptococcus pneumoniae* сохраняет лидирующие позиции (табл. 2), также значительная частота отмечена для стрептококков группы А и *M. pneumoniae* (10,5 и 9,9 % соответственно).

В работе Cillóniz С, et al (2018 г.) [8] обобщены результаты исследований распространенности воз-

будителей ВП у пациентов пожилого и старческого возраста, отражающие абсолютно доминирующую роль *Streptococcus pneumoniae* (табл. 3).

Суммируя вышеприведённые данные о распространённости основных возбудителей ВП в мире, можно отметить, что, несмотря на сохранение лидирующих позиций *Streptococcus pneumoniae* и атипичной микрофлоры, отмечается тенденция к возрастанию роли микроорганизмов с высоким потенциалом лекарственной устойчивости — *Staphylococcus aureus* и грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, представители семейства *Enterobacteriaceae*). Эта тенденция характерна для развитых стран вследствие высокой доступности большего ассортимента препаратов, а также для пациентов пожилого и старческого возраста, что связано прежде всего с наличием в анамнезе большего количества эпизодов антибиотикотерапии и госпитализаций.

### Обзор современных руководств по ведению пациентов с ВП

Эра доказательной медицины характеризуется активным внедрением в практическую деятельность врачей различных специальностей руководств по ведению пациентов с определёнными нозологиями. Преимуществами применения основанной на руководствах терапии у пациентов с ВП являются улучшение исходов в случае госпитализации, включая снижение уровня госпитальной смертности, длительности пребывания в стационаре, а также снижение расходов на случай ВП [20]. Центральным элементом фармакотерапии пациентов с ВП является антибиотикотерапия. Нижеприведённый обзор руководств сфокусирован именно на арсенале антибактериальных препаратов, применение которых основано на принципах доказательной медицины (см. табл. 4, 5 и 6).

В проекте новых федеральных клинических рекомендаций по ведению пациентов в качестве ключевых сопутствующих заболеваний, влияющих на принятие решения о фармакотерапии, рассматриваются ХОБЛ, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение. К основным факторам риска, присутствие которых меняет терапевтическую стратегию, относят риск инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями, пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение  $\geq 2$  суток в предшествующие 90 дней, внутривенная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домаш-

них условиях в предшествующие 30 дней [26]. Также, согласно проекту, в районах с высоким (<25 %) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам (определяется по эритромицину) следует рассмотреть возможность применения респираторных фторхинолонов; при известной или предполагаемой микоплазменной этиологии в районах с высоким (<25 %) уровнем устойчивости *M. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения респираторных фторхинолонов или доксициклина [26].

Анализ схем эмпирической антибиотикотерапии ВП у взрослых и детей, представленных в арсенале клинических руководств стран Европы, США и России, однозначно указывает на сохранение лидирующих позиций у таких препаратов, как  $\beta$ -лактамы, макролиды, респираторные фторхинолоны и доксициклин. Для амбулаторного ведения пациентов рекомендованы прежде всего препараты, способные создавать высокие концентрации в очаге поражения при пероральном приёме, такие как аминопенициллины (характеризующиеся высокими значениями биодоступности при приеме *per os*) и макролиды. Значение макролидов по-прежнему первостепенно при выделении атипичных возбудителей, *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae*. Для ведения госпитализированных пациентов с ВП значимыми являются цефалоспорины II, III поколений, респираторные фторхинолоны. Коррекция схем в рамках руководств проводится в случае выявления особых возбудителей, таких как *P. aeruginosa* (противосинегнойные препараты), MRSA (ванкомицин, линезолид).

В настоящий момент не существует отдельных руководств по ведению пациентов пожилого и старческого возраста в качестве группы, требующей особого подхода к выбору антибактериального препарата, хотя современные исследования могут изменить данную ситуацию [8]. Выбор препарата у пожилых пациентов осложнен рядом факторов, отличающих данную категорию от пациентов молодого и зрелого возраста. Эффективность антибиотикотерапии может быть снижена за счёт когнитивной дисфункции, в различной степени характерной для пожилых. Возрастные изменения в работе иммунной системы и наличие сочетанной хронической патологии могут отягощать течение инфекционного процесса и значительно ухудшать исходы ВП [33]. Важным фактором, ограничивающим выбор антибиотиков у пациентов пожилого и старческого возраста, является повышенный уровень множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов.

Таблица 4

## Антибиотикотерапия пациентов с ВП: данные клинических рекомендаций

Рекомендации	Тяжесть пневмонии									
	Лёгкая		Лёгкая + сопутствующая патология / риск резистентных патогенов		Средняя		Тяжёлая			
	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия		
BTS [21]	Амоксициллин 500 мг 3 раза в день <i>per os</i> Амбулаторно	(CURB65 = 0—1 <3 % смертность)	Амоксициллин 500 мг 3 раза в день <i>per os</i> ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ <i>per os</i> : Амоксициллин 500 мг 3 раза в день в/в Стационар	(CURB65 = 0—1, <3 % смертность + социальные причины / нестабильная сопутствующая патология)	Амоксициллин 500 мг 3 раза в день <i>per os</i> ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ <i>per os</i> : Амоксициллин 500 мг 3 раза в день в/в Стационар	Амоксициллин 500 мг — 1000 мг 3 раза в день <i>per os</i> ПЛЮС Кларитромицин 500 мг 2 раза в день <i>per os</i> ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ <i>per os</i> : Амоксициллин 500 мг 3 раза в день в/в ИЛИ Бензилпенициллин 1,2 г 4 раза в день в/в ПЛЮС Кларитромицин 500 мг 2 раза в день в/в ИЛИ Цефтриаксон 2 г 1 раз в сутки в/в ПЛЮС Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки в/в (при высоком риске Legionella-добавить Левофлоксацин)	Амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки в/в ИЛИ Цефтриаксон 2 г 1 раз в сутки в/в ИЛИ Цефтриаксон 2 г 1 раз в сутки в/в ПЛЮС Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки в/в (при высоком риске Legionella-добавить Левофлоксацин)	(CURB65 = 3—5, 15—40 % смертность)	Амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки в/в ИЛИ Цефтриаксон 2 г 1 раз в сутки в/в ИЛИ Цефтриаксон 2 г 1 раз в сутки в/в ПЛЮС Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки в/в (при высоком риске Legionella-добавить Левофлоксацин)	Бензилпенициллин 1,2 г 4 раза в день в/в ПЛЮС Левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в/в / Цифлоксацин 400 мг 2 раза в сутки в/в ИЛИ Цефуроксим 1,5 г 3 раза в сутки в/в ИЛИ Цефотаксим 1 г 3 раза в сутки в/в ИЛИ Цефтриаксон 2 г 1 раз в сутки в/в ПЛЮС Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки в/в (при высоком риске Legionella-добавить Левофлоксацин)

Таблица 4 (продолжение)

## Антибиотикотерапия пациентов с ВП: данные клинических рекомендаций

Рекомендации	Тяжесть пневмонии						Тяжёлая
	Лёгкая		Лёгкая + сопутствующая патология / риск резистентных патогенов		Средняя		
	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	
ATS/IDSA [22]	Низкий риск резистентного <i>S. pneumoniae</i>	Сопутствующая патология, высокий риск резистентного <i>S. pneumoniae</i>	Сопутствующая патология, высокий риск резистентного <i>S. pneumoniae</i>	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Госпитализированные пациенты (ОРИТ) с высоким риском Гр-резистентной микрофлоры
	Макролид (азитромицин, кларитромицин) или эритромицин). Амбулаторно	Доксициклин	Респираторный фторхинолон (моксифлоксацин, гемифлоксацин или левофлоксацин (750 мг) ИЛИ β-лактамы в высокой дозе плюс макролид (амоксциллин 1 г 3 раза в день или амоксициллин клавуланата 2 г 2 раза в день). Амбулаторно	Цефтриаксон/цефподоксим/цефуроксим [500 мг 2 раза в сут], Доксициклин в качестве альтернативы макролиду	Респираторный фторхинолон ИЛИ β-лактамы (цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин; эргаленем) ПЛЮС макролид	Респираторный фторхинолон ИЛИ β-лактамы (цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин; эргаленем) ПЛЮС доксициклин	В случае алергической реакции на пенициллин — замена — Азтреонам в комбинации с другими антибиотиками синтетическими препаратами
							β-лактамы (цефотаксим, цефтриаксон или ампициллин на сульбактам) ПЛЮС Азитромицин/ фторхинолон. В случае синтетической инфекции: β-лактамы (пиперациллин-тазолам, цефепим, имипенем или меропенем) ПЛЮС ципрофлоксацин/ или левофлоксацин (750 мг) ИЛИ β-лактамы ПЛЮС аминогликозид или азитромицин ИЛИ β-лактамы плюс аминогликозид и антибиотик неэмкокковый фторхинолон. В случае MRSA: Добавить ванкомицин или линезолид

Таблица 4 (продолжение)

## Антибиотикотерапия пациентов с ВП: данные клинических рекомендаций

Рекомендации	Тяжесть пневмонии						Тяжёлая	
	Лёгкая		Лёгкая + сопутствующая патология / риск резистентных патогенов		Средняя		Тяжёлая	
	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия
ERS/ ESCMID [23]	Пенициллин G + макролид; аминопенициллин+макролид; амоксициллин+клавуланат+макролид; цефалоспорины II-III поколения + макролид	Левифлоксацин, моксифлоксацин	Пенициллин G + макролид; аминопенициллин+макролид; амоксициллин+клавуланат+макролид; цефалоспорины II-III поколения + макролид	Левифлоксацин, моксифлоксацин	Пенициллин G + макролид; аминопенициллин+макролид; амоксициллин+клавуланат+макролид; цефалоспорины II-III поколения + макролид	Левифлоксацин, моксифлоксацин	Нет факторов риска <i>P. aeruginosa</i> ; Нетретиноидной цефалоспорины III поколения + макролид ИЛИ Нетретиноидной цефалоспорины III поколения+моксифлоксацин или левифлоксацин	Есть факторы риска <i>P. aeruginosa</i> : антитретиноидной цефалоспорины или ацилурейдо-пенициллин / ингибитор $\beta$ -лактамазы или карбапенем (предпочтительно меропенем), плюс ципрофлоксацин или левифлоксацин + аминогликозид (гентамицин, тобрамицин или амикацин)

Таблица 4 (продолжение)

## Антибиотикотерапия пациентов с ВП: данные клинических рекомендаций

Рекомендации	Тяжесть пневмонии								
	Лёгкая		Лёгкая + сопутствующая патология / риск резистентных патогенов		Средняя		Тяжёлая		
	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	
РФ (РРОР, МАКМАХ) [24, 25]	Нетяжёлая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес. АМП $\geq 2$ дней	Нетяжёлая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес. АМП $\geq 2$ дней	Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам внутрь $\pm$ макролид внутрь или респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь ИЛИ цефтриаксон или бензилпенициллинпрокаин внутримышечно (пациентов <60 лет) ИЛИ цефтриаксон внутримышечно (у пациентов <60 лет) в комбинации с макролидом или доксициклином	Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам внутрь $\pm$ макролид внутрь или респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь ИЛИ цефтриаксон или бензилпенициллинпрокаин внутримышечно (пациентов <60 лет) ИЛИ цефтриаксон внутримышечно (у пациентов <60 лет) в комбинации с макролидом или доксициклином	Госпитализированные пациенты (нетяжёлая ВП): Терапия выбора	Терапия выбора	Тяжёлая ВП	Терапия выбора	Альтернативная терапия
	Амоксициллин внутрь или макролид внутрь	Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам внутрь $\pm$ макролид внутрь или респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь ИЛИ цефтриаксон или бензилпенициллинпрокаин внутримышечно (пациентов <60 лет) ИЛИ цефтриаксон внутримышечно (у пациентов <60 лет) в комбинации с макролидом или доксициклином	Бензилпенициллин в/в, в/м $\pm$ макролид внутрь; Амоксициллин в/в, в/м $\pm$ макролид внутрь; Амоксициллин/клавуланат в/в $\pm$ макролид внутрь; Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м $\pm$ макролид; Цефотаксим в/в, в/м $\pm$ макролид; Цефтриаксон в/в, в/м $\pm$ макролид; Эртапенем в/в, в/м $\pm$ макролид	Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Нет факторов риска <i>Pneumocystis carinii</i> и аспирации: III поколения без антисинтетной активности, цефепим, ингибитор защищённые аминопенициллины или эртапенем в комбинации с макролидом для в/в введения. Есть факторы риска <i>Pneumocystis carinii</i> : $\beta$ -лактамы АМП с антисинтетной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) ПЛЮС цефпрофлоксацин или левофлоксацин в высокой дозе; ИЛИ $\beta$ -лактамы с антисинтетной активностью ПЛЮС аминогликозиды II-III поколения и макролиды, либо респираторные фторхинолоны. При Аспирации: ингибитор-защищённые $\beta$ -лактамы, карбапенемы, либо цефалоспорины III поколения без антисинтетной активности ПЛЮС клиндамицин или метронидазол	Терапия выбора	Альтернативная терапия

**Рекомендации по антибиотикотерапии внебольничной пневмонии  
(данные проекта федеральных клинических рекомендаций, РРО, РФ, 2018 г. [26])**

Группа	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернатива
<b>Антибактериальная терапия ВП у амбулаторных пациентов</b>			
Нетяжёлая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес. АМП $\geq 2$ дней и не имеющих других факторов риска	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Респираторные вирусы	Амоксициллин внутрь	Макролид внутрь
Нетяжёлая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес. АМП $\geq 2$ дней и/или имеющих другие факторы риска	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Enterobacterales Респираторные вирусы	ИЗП (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам) внутрь	РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь ИЛИ цефдиторен внутрь
<b>Антибактериальная терапия нетяжёлой ВП в стационаре</b>			
Нетяжёлая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес. АМП $\geq 2$ дней и не имеющих других факторов риска	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Респираторные вирусы	Ампициллин в/в, в/м	ИЗП (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам) в/в, в/м ИЛИ РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
Нетяжёлая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес. АМП $\geq 2$ дней и/или имеющих другие факторы риска	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Enterobacterales Респираторные вирусы	ИЗП (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам) в/в, в/м ИЛИ ЦС III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в/в, в/м ИЛИ РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в ИЛИ цефтаролин в/в ИЛИ эртапенем в/в, в/м	

**Примечания:** РРО — Российское респираторное общество; АМП — антимикробный препарат; ИЗП — ингибитор-защищенный пенициллин; РХ — респираторный фторхинолон; ЦС — цефалоспорины

**Обзор клинических рекомендаций по ведению ВП у пациентов детского возраста**

Рекомендации	Препараты выбора
British National Formulary for Children (BNFc) [27]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бензилпенициллин с гентамицином при неонатальном сепсисе всех причин;</li> <li>• Дети от 1 месяца до 18 лет: амоксициллин <i>per os</i> в качестве первой линии; кларитромицин — при отсутствии ответа на лечение;</li> <li>• Подозрение на стафилококковую инфекцию: амоксициллина <i>per os</i> и флукоксациллин или амоксициллина клавуланат;</li> <li>• Осложнённая пневмония/приём <i>per os</i> невозможен: 7 дней в/в амоксициллин или амоксициллин клавуланат или цефуросксим или цефотаксим;</li> <li>• Дети от 1 месяца до 18 лет с аллергией на пенициллин: кларитромицин в течение 7 дней.</li> </ul>
RCPCH/ESPID [28]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дети до 5 лет: амоксициллин <i>per os</i> 5 дней — препарат выбора;</li> <li>• Макролиды рекомендуются при подозрении на <i>M. pneumoniae</i> или <i>C. pneumoniae</i>;</li> <li>• Тяжёлая пневмония: в/в пенициллин/амоксициллин, амоксициллин клавуланат, цефуросксим и цефотаксим/цефтриаксон.</li> </ul>
British Thoracic Society [29]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Амоксициллин <i>per os</i> — препарат выбора у всех детей;</li> <li>• Макролиды — при отсутствии ответа на эмпирическую терапию первой линии или при подозрении <i>M. pneumoniae</i> или <i>C. pneumoniae</i> или при очень тяжёлом течении ВП;</li> <li>• Амоксициллин клавуланат рекомендуется при пневмонии, ассоциированной с вирусом гриппа.</li> </ul>

Таблица 6 (продолжение)

## Обзор клинических рекомендаций по ведению ВП у пациентов детского возраста

Рекомендации	Препараты выбора
Canadian Pediatric Society [30]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Амоксициллин <i>per os</i> — амбулаторно при долевой или бронхопневмонии;</li> <li>• Пациенты, нуждающиеся в госпитализации, но не имеющие жизнеугрожающих состояний: ампициллин в/в;</li> <li>• Дыхательная недостаточность или септический шок, связанный с пневмонией: цефалоспорином III поколения;</li> <li>• Штаммы <i>H. influenzae</i>, продуцирующие β-лактамазы и высоко резистентный к пенициллину пневмококк: цефтриаксон или цефотаксим;</li> <li>• Быстро прогрессирующее мультилобарное поражение или пневматоцеле: добавление ванкомицина с деэскалацией ампициллина и последующим пероральным приемом амоксициллина;</li> <li>• Эмпиема с выделением <i>S. aureus</i>: ванкомицин;</li> <li>• <i>S. pneumoniae</i> в крови или дыхательных путях, чувствительный к пенициллину: в/в ампициллин или пенициллин, затем амоксициллин <i>per os</i>;</li> <li>• <i>M. pneumoniae</i> и <i>S. pneumoniae</i>: азитромицин в течение 5 дней. Доксциклин для детей в возрасте ≥8 лет.</li> </ul>
IDSA/PIDS [31]	<p><b>Амбулаторные пациенты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дети до 5 лет с бактериальной ВП: препарат выбора — амоксициллин <i>per os</i> (90 мг/кг/сут в 2 приёма); альтернатива — амоксициллин клавуланат <i>per os</i> (амоксициллин, 90 мг/кг/сут в 2 приёма);</li> <li>• Дети до 5 лет с атипичной ВП: препарат выбора — азитромицин <i>per os</i> (10 мг/кг/сут, затем 5 мг/кг/сут в дни 2—5); альтернатива — кларитромицин <i>per os</i> (15 мг/кг/сут в 2 приёма в течение 7-14 дней) или эритромицин <i>per os</i> (40 мг/кг/сут в 4 приёма);</li> <li>• Дети старше 5 лет с бактериальной ВП: препарат выбора — амоксициллин (90 мг/кг/сут в 2 приёма, максимум 4 г/сут); если нет возможности дифференцировать с атипичной ВП — β-лактам + макролид. Альтернатива — амоксициллин клавуланат <i>per os</i> (амоксициллин, 90 мг/кг/сут в 2 приёма, максимум — 4 г/сут);</li> <li>• Дети старше 5 лет с атипичной ВП: азитромицин <i>per os</i> (10 мг/кг в 1-й день, затем 5 мг/кг/сут один раз в день в дни 2—5, максимум 500 мг в день 1, затем 250 мг в дни 2—5); альтернатива — кларитромицин <i>per os</i> (15 мг/кг/сут в 2 приёма максимум 1 г/сут); эритромицин;</li> <li>• Дети старше 7 лет: доксициклин.</li> </ul> <p><b>Госпитализированные пациенты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дети, полностью привитые конъюгированной вакциной против <i>H. influenzae</i> типа b и <i>S. pneumoniae</i>; минимальный риск резистентности пневмококка: препарат выбора — ампициллин или пенициллин G; альтернатива — цефтриаксон или цефотаксим; добавление ванкомицина или клиндамицина при подозрении на CA-MRSA.</li> <li>• Дети, вакцинированные не полно, есть риск резистентности пневмококка: препарат выбора — азитромицин (+ β-лактам, если диагноз сомнительный); альтернатива — кларитромицин или эритромицин; доксициклин для детей старше 7 лет; левофлоксацин для детей, достигших зрелости опорно-двигательного аппарата, либо при непереносимости макролидов.</li> </ul>
РФ [32]	<p><b><i>S. pneumoniae</i>:</b> Препарат выбора амоксициллин 45-50 мг/кг/сут <i>per os</i>, ампициллин парентерально; Риск резистентного <i>S. pneumoniae</i>: амоксициллин 80-90 мг/кг/сут <i>per os</i>; Микст-инфекция — ингибитор-защищенные аминопенициллины 45-50 мг/кг/сут, цефалоспорины II поколения <i>per os</i>; Микст-инфекция + риск резистентности: ингибитор-защищенные аминопенициллины 80-90 мг/кг/сут; При аллергии на β-лактамы: макролиды, линкозамиды парентерально и <i>per os</i>; Тяжелое течение ВП, осложнения: цефалоспорины II и III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), респираторные фторхинолоны парентерально.</p> <p><b><i>H. influenzae</i>:</b> Препарат выбора: амоксициллин 45-50 мг/кг/сут <i>per os</i>, ампициллин парентерально; При риске продукции β-лактамаз: ингибитор-защищенные аминопенициллины 45-50 мг/кг/сут, цефалоспорины II или III поколения <i>per os</i> или парентерально; При аллергии на β-лактамы: макролиды (азитромицин, кларитромицин) <i>per os</i>, фторхинолоны парентерально; Тяжелое течение ВП, осложнения: ингибитор-защищенные аминопенициллины, цефалоспорины III, IV поколения или карбапенемы парентерально.</p> <p><b><i>S. aureus</i>:</b> Препарат выбора: оксациллин парентерально, цефазолин парентерально; При аллергии на β-лактамы: линкозамиды <i>per os</i> или парентерально; Риск или выявление MRSA: ванкомицин парентерально, линезолид <i>per os</i> или парентерально.</p>

Примечание: CA-MRSA — внебольничные метициллинорезистентные штаммы *S. aureus*

## Показатели резистентности основных возбудителей ВП: современное состояние проблемы

Повсеместный рост показателей антибиотикорезистентности делает актуальной задачу своевременной оценки показателей чувствительности основных возбудителей ВП к препаратам, указанным в качестве препаратов выбора в национальных рекомендациях различных стран.

При изучении лекарственной чувствительности возбудителей ВП у пациентов >60 лет была отмечена высокая чувствительность *K. pneumoniae*, *E. coli* и *P. aeruginosa* к имипенему, цефоперазону/сульбактаму, пиперациллину/тазобактаму и амикацину; *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* — к ванкомицину, линезолиду и левофлоксацину [34].

Для детей в возрасте до 5 лет показатели устойчивости возбудителей ВП к антибиотикам приведены в работе *Jinghua Ma, et al.* (2017 г.) [35]. Обнаружена высокая устойчивость *Staphylococcus aureus* к пенициллину, эритромицину, тетрациклину и клиндамицину, *Streptococcus pneumoniae* — к эритромицину; *Staphylococcus haemolyticus* — к пенициллину и тетрациклину, *E. coli* — к ампициллину, гентамицину, пиперациллину и ципрофлоксацину, *Klebsiella pneumoniae* — к ампициллину и гентамицину, *Enterobacter cloacae* — к амоксициллину и цефазолину, *Pseudomonas aeruginosa* — к цефтриаксону, левофлоксацину и ципрофлоксацину.

Во взрослой популяции пациентов с ВП, согласно данным *Adhikari R.* (2016 г.), множественная лекарственная устойчивость возбудителей ВП наблюдалась в 41,25 % случаях. 26% всех изолятов *H. influenzae* продемонстрировали множественную лекарственную устойчивость; среди грамотрицательных бактериальных изолятов данный параметр был максимально выражен у *Pseudomonas aeruginosa* и, по убыванию, у *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* и *Acinetobacter spp.* В целом, в изученной популяции взрослых пациентов с ВП, распространённость среди грамотрицательных бактерий штаммов-продуцентов β-лактамаз расширенного спектра (ESBL, БЛРС), хромосомных β-лактамаз класса C (AmpC) и метало-β-лактамаз (MBL) составила 10,1 % [36].

Оценка показателей антибиотикорезистентности таких возбудителей ВП, как *Streptococcus pneumoniae* и *H. influenzae* на территории РФ выполнена в рамках многоцентрового исследования ЦЕРБЕРУС (2008—2012 гг.,  $n=706$ ) [37]. Обнаружен существенный уровень устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к тетрациклину (30,0 %), чувствительность к β-лактамам в целом показала высокий уровень (к амоксициллину — 98,6 %, к бензилпенициллину — 98,0 %, цефтриаксону — 97,3 %, цефтаролину — 100 %), к макролиду эритромицину уровень устойчивости составил 8,4 %, в отношении респираторного фторхинолона левофлоксацина продемонстрирована 100 % чувствительность. В случае *H. influenzae* обнаружена высокая

чувствительность к β-лактамам (100 % — к амоксициллину клавуланату, цефтриаксону, 97,2 % — к амоксициллину), к макролидам (100 % — к азитромицину, 99,5 % — к кларитромицину), абсолютная чувствительность к респираторным фторхинолонам (100 % — к моксифлоксацину и левофлоксацину), чувствительность к тетрациклину составила 96,2 %, изолятов, устойчивых к ко-тримоксазолу, обнаружено 24,1 %. Большое значение в оценке антибиотикорезистентности различных возбудителей на территории РФ за период 2004-2013 гг. имеет исследование ПЕГАС (II — IV). Анализ параметров основного возбудителя ВП, *S. pneumoniae*, согласно результатам данного исследования, обнаружил некоторую динамику по снижению чувствительности к основным классам антибактериальных препаратов; тем не менее, можно констатировать сохранение достаточно высокого уровня чувствительности к пенициллину (в 2013 г. — 95,3 %), к амоксициллину (в 2013 г. — 96,3 %), цефтриаксону (в 2013 г. — 91,9 %); наличие абсолютной чувствительности к моксифлоксацину, левофлоксацину, линезолиду, ванкомицину — 100 %. Минимальные показатели чувствительности были зарегистрированы по отношению к тетрациклину (2013 г. — 65,3 %) [38].

Показатели динамики антибиотикорезистентности пневмококков у детей младше 17 лет на территории РФ за период 2010-2016 гг. представлены в работе *Маянского Н.А. и соавт.* (2017 г.) [39]. За период с 2010 по 2016 гг. было отмечено увеличение резистентности к оксациллину (в 2010-2011 гг. — 21,3 %, в 2016 г. — 35,9 %,  $p = 0,001$ ) и к эритромицину (в 2010-2011 гг. — 24,5 %, в 2016 г. — 36,9 %,  $p = 0,001$ ) и снижение резистентности к сульфаметоксазолу/триметоприму (в 2010-2011 гг. — 59,1 %, в 2016 г. — 37,6 %,  $p = 0,001$ ), хлорамфениколу (в 2010-2011 гг. — 14,6%, в 2016 г. — 4,7 %,  $p = 0,002$ ), тетрациклину (в 2010-2011 гг. — 60,0 %, в 2016 г. — 29,0 %,  $p = 0,001$ ).

Показатели резистентности возбудителей оказывают значительное влияние на процесс выбора оптимального антибактериального препарата для терапии пациентов с ВП. Оценивая препараты выбора антимикробной химиотерапии ВП, приведённые в клинических рекомендациях, стоит отметить достаточно высокий уровень чувствительности микроорганизмов по отношению к β-лактамам (прежде всего, ингибитор-защищённым аминопенициллинам, цефалоспорином III поколения), респираторным фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин), макролидам (азитромицин, кларитромицин), характерный прежде всего для Российской Федерации.

### Факторы риска наличия у пациентов с респираторной инфекцией возбудителей с повышенной устойчивостью к антибиотикам

В последнее время в РФ зарегистрированы пероральные лекарственные формы амоксициллина с

возможностью назначения повышенных дозировок до 90 мг/кг/сутки у детей [40].

С позиций клинической практики рациональным является вопрос определения групп пациентов, требующих назначения амоксициллина в повышенных дозах, и групп пациентов, которым необходимо назначение амоксициллина клавуланата.

Как известно, основной возбудитель респираторных инфекций, пневмококк, не вырабатывает  $\beta$ -лактамазы, поэтому применение ингибитор-защитных аминопенициллинов при пневмококковых инфекциях не целесообразно. Стандартными дозами амоксициллина являются 50-60 мг/кг/сутки у детей, и до 1,5 г в сутки у взрослых. В отличие от фторхинолонов и макролидов, повышение устойчивости пневмококка к амоксициллину может быть преодолено повышением дозировки антибиотика до 90 мг/кг/сутки у детей, и до 3 г в сутки у взрослых.

К основным факторам риска наличия у пациента пневмококка с повышенной устойчивостью к амоксициллину можно отнести в целом факторы риска множественной лекарственной резистентности данного возбудителя, включающие прежде всего факт недавней госпитализация, приём антибиотиков в предыдущие 3 мес., потенциальный контакт с источником мультирезистентных возбудителей, возраст  $\geq 65$  лет, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения, наличие сопутствующей хронической патологии, прежде всего со стороны дыхательной системы, а также иммунодефицитные состояния [26].

В работе *Gidal A, et al.* (2018 г.) был осуществлён анализ значительного числа исследований, позволивший выявить факторы риска ВП, вызванной патогенами со множественной лекарственной устойчивостью у не госпитализированных пациентов [41] (табл. 7).

*Aspa J, et al.* (2008 г.) оценивали факторы риска ВП, вызванной мультирезистентным *Streptococcus pneumoniae* (MDRSP) [42]. Сто сорок два (22,2 %) из 638 первоначально набранных пациентов соот-

ветствовали определению MDRS. Средний возраст пациентов, инфицированных штаммом MDRSP, составил 65 лет (95 % ДИ: 62,1-68), в то время как у пациентов, инфицированных восприимчивыми штаммами, или штаммом с устойчивостью к одному антибиотику он составил 60,9 года (95 % CI: 59,3-62,6;  $p = 0,018$ ). Восемьдесят девять (62,7 %; 95 % ДИ: 54,2-70,6) пациентов с MDRSP были мужчинами; 16 (11,3 %; 95 % ДИ: 6,6-17,7) жили в доме престарелых; 15 (10,6 %; 95 % ДИ: 6-16,8) ранее получали лечение  $\beta$ -лактамом; 28 (19,7 %; 95 % ДИ: 13,5-27,2) были ранее госпитализированы; 19 (13,4 %; 95 % ДИ: 8,3-20,1) были диагностированы с ВИЧ-инфекцией; и 14 (9,9 %; 95 % ДИ: 5,5-16) страдали астмой. Используя мультивариантный анализ выживаемости, только шок (отношение рисков: 16,4) показал связь с 30-дневной смертностью в группе ВП, вызванной MDRSP. Многофакторный анализ показал, что астма (ОШ: 2,17), ВИЧ-инфекция (ОШ: 1,97), предыдущая госпитализация (ОШ: 1,75), проживания в домах престарелых (ОШ: 2,94) и индекс тяжести пневмонии (PSI)  $\geq$  III (PSI-III,  $p = 0,008$ ; PSI-IV,  $p = 0,022$ ; PSI-V,  $p = 0,005$ ) были достоверно связаны с ВП, вызванной MDRSP.

При нетяжёлой внебольничной пневмонии назначение амоксициллина/клавуланата может быть рассмотрено для категории пациентов, у которых возбудителем ВП являются штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы. К таким возбудителям можно отнести *H. influenzae* и некоторые штаммы *S. aureus*. Резистентность к аминопенициллинам среди клинических штаммов *H. influenzae* у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями в РФ составляет около 10 % изолятов [26]. Распространённость в РФ внебольничных метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (CA-MRSA) полностью не изучена, чаще регистрируются типичные штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы; в данном случае использование амоксициллина клавуланата является рациональным выбором. Таким образом, с точки зрения распространённости и уровня продукции

Таблица 7

**Факторы риска ВП, вызванной патогенами со множественной лекарственной устойчивостью у не госпитализированных пациентов (Gidal A, et al. (2018 г.), с изменениями)**

Факторы риска	Наличие связи с ВП, вызванной возбудителем со множественной лекарственной устойчивостью
Госпитализация $\geq 2$ сут за период 90 дней	Да
Нахождение в домах ухода	Да
Антибиотикотерапия в предыдущие 90 дней	Да
Гемодиализ в предыдущие 30 дней	Маловероятно
Внутривенная терапия в домашних условиях	Нет
Лечение ран в домашних условиях	Нет
В/в химиотерапия в предыдущие 30 дней	Нет
Обнаружение мультирезистентного возбудителя у члена семьи	Необходимо клиническое заключение

возбудителями  $\beta$ -лактамаз, обоснованный уровень назначения амоксициллина-клавуланата при ВП в амбулаторной практике привязан к ограниченному контингенту пациентов, представляющему абсолютное меньшинство в общей популяции пациентов с нетяжёлой ВП, не требующих госпитализации.

### Оценка клинической эффективности антибактериальных препаратов в терапии ВП

Сравнительная клиническая эффективность применения  $\beta$ -лактамов, макролидов и фторхинолонов у пациентов с ВП оценивалась в ряде клинических исследований, обзоров и мета-анализов [43—51].

Исследование *Postma DF, et al* (2015 г.) оценивало эффективность монотерапии  $\beta$ -лактамом антибиотиком у госпитализированных пациентов с ВП (не в отделение интенсивной терапии) в сравнении с эффективностью комбинации  $\beta$ -лактама плюс макролид и с монотерапией фторхинолоном. Общая 90-дневная смертность составила 9,0 % (59 пациентов), 11,1 % (82 пациента) и 8,8 % (78 пациентов). Анализ выявил, что риск смерти был выше на 1,9 процентных пункта (90 % ДИ: -0,6 до 4,4) для стратегии  $\beta$ -лактама плюс макролид по сравнению со стратегией монотерапии  $\beta$ -лактамом и ниже на 0,6 процентных пункта (90 % ДИ: -2,8 до 1,9) при использовании стратегии монотерапии фторхинолоном по сравнению с монотерапией  $\beta$ -лактамом [43]. Таким образом, данная работа продемонстрировала сопоставимую эффективность применения монотерапии  $\beta$ -лактамом препаратом в сравнении с комбинацией  $\beta$ -лактама плюс макролид; интерпретация данного результата должна основываться на факте значительной неоднородности пациентов и преобладании пациентов с нетяжелыми формами ВП.

В работе *Garin N, et al* (2014 г.) [44] проводилась оценка применения монотерапии  $\beta$ -лактамом антибиотиком в сравнении с комбинированными схемами у госпитализированных пациентов с тяжёлой ВП и ВП средней тяжести, обнаружившая тенденцию к превосходству комбинации  $\beta$ -лактама плюс макролид по сравнению с монотерапией  $\beta$ -лактамом. Максимальная эффективность комбинированных схем была подтверждена для пациентов с более тяжёлыми формами пневмонии и в случаях инфицирования атипичными микроорганизмами. Преимущества включения макролидов в схемы терапии пациентов с ВП были продемонстрированы в работе *Sligl WI, et al.* (2014 г.) [45], включающей систематический обзор 28 наблюдательных исследований с общим числом 9 850 пациентов с ВП. Применение макролидов было связано со значительным (18 %) относительным снижением смертности (3 % абсолютным) по сравнению с терапией без включения макролидов, что позволило авторам сделать вывод о необходимости использования схем, содержащих макролид, в каче-

стве терапии первой линии у критически больных пациентов с ВП. Необходимость использования у пациентов с ВП антибиотиков, активных в отношении атипичных возбудителей, отражена в результатах мета-анализа *Eljaaly K, et al* (2017 г.) [46], посвящённого сравнению эффективности эмпирической антибиотикотерапии, активной в отношении атипичных возбудителей ВП (998 пациентов) с терапией, неактивной в отношении указанной микрофлоры (1013 пациентов); в первом случае было обнаружено статистически значимое снижение частоты клинических неудач (ОР 0,851 [95 % ДИ, 0,732—0,99;  $p = 0,037$ ];  $I^2 = 0$  %), вторичные исходы не различались между двумя группами: смертность (ОР = 0,549 [ДИ 95 %, 0,259—1,165,  $p = 0,118$ ],  $I^2 = 61,434$  %), бактериологическая неэффективность (ОР = 0,816 [ДИ 95 %, 0,523—1,272,  $p = 0,369$ ],  $I^2 = 0$  %), диарея (ОР = 0,746 [95 % ДИ, 0,311—1,790,  $p = 0,512$ ],  $I^2 = 65,048$  %) и нежелательные явления, требующие отмены антибиотиков (ОР = 0,83 [95 % ДИ, 0,542—1,270,  $p = 0,39$ ],  $I^2 = 0$  %). Близкие выводы отражены в работе *Okumura J, et al.* (2018 г.), подтвердившей, что у госпитализированных пациентов с ВП и низким риском развития лекарственно-устойчивых патогенов комбинированное лечение  $\beta$ -лактамом и макролидом снижало смертность в течение 30 дней по сравнению с монотерапией  $\beta$ -лактамом антибиотиками (ОШ 0,28, 95 % ДИ: 0,09-0,87) [47]. Также преимущества комбинированной терапии ВП ( $\beta$ -лактама плюс макролид) были продемонстрированы в детской популяции (возраст 6-18 лет): неудачи терапии были отмечены у 8,1 % пациентов, получавших монотерапию, и у 6,1 % пациентов, получавших комбинированную терапию [48]. Частота неудач лечения была самой высокой у детей 6—18 лет, получавших монотерапию (12,9 %), и самой низкой у детей 6—18 лет, получавших комбинированную терапию (4,0 %). Дети в возрасте 6—18 лет, получавшие комбинированную терапию, имели меньшую вероятность неудач терапии по сравнению с детьми, получавшими монотерапию  $\beta$ -лактамом антибиотиком (ОШ: 0,51; 95 % ДИ: 0,28 — 0,95).

Интересные результаты были представлены в мета-анализе (рандомизировано 19 клинических исследований), посвящённом сравнительной эффективности краткосрочной антибиотикотерапии у пациентов с ВП (4861 пациент с ВП; за короткий курс принята длительность  $\leq 6$  дней, за длительный  $\geq 7$  дней): короткий курс антибиотикотерапии был ассоциирован с меньшим количеством серьёзных нежелательных явлений (1923 пациента, ОР = 0,73 [95 % ДИ, 0,55—0,97]) и характеризовался более низким уровнем смертности по сравнению с длительным курсом (2802 пациента, ОР = 0,52 [95 % ДИ от 0,33 до 0,82]) [49]. Выводы авторов предполагают, что при ВП назначение антибиотиков курсом  $\leq 6$  дней не только столь же эффективно, как и длительный курс, но и имеет преимущества в отношении

уровня смертности, а также серьёзных нежелательных явлений. Данные выводы поддерживают результаты исследований, продемонстрировавших сопоставимые показатели эффективности применения коротких и длительных курсов антибиотикотерапии ВП для отдельных препаратов: гемифлоксацин (320 мг/сут, курсы 5 и 7 дней) [50], левофлоксацин (курс 5 дней по 750 мг/сут и курс 10 дней по 500 мг/сут) [51], телитромицин (курс 5 или 7 дней по 800 мг/сут) в сравнении с кларитромицином (курс 10 дней 500 мг 2 раза в сутки) [52], цефтриаксон (курс 5 дней по 1 г/сут и курс 10 дней) [53]. Многоцентровое рандомизированное исследование *Uranga A, et al* (2016 г.) было посвящено сравнительной оценке коротких курсов антибиотикотерапии ВП ( $\leq 5$  дней) и более длительных курсов ( $> 5$  дней) (средняя длительность курса составила 5 дней (межквартильный интервал, 5—6,5 дней) в исследуемой группе и 10 дней в контрольной группе (межквартильный интервал, 10—11 дней;  $p < 0,001$ ), всего пациентов — 312 (госпитализированные)) [54]. Результаты данного исследования позволили авторам сделать предположение о том, что для пациентов со стабильной положительной динамикой в течение первых 48 часов курс  $\leq 5$  дней является безопасным. Продолжительность пребывания в стационаре, внутрибольничная и 30-дневная смертность были одинаковыми в двух группах. Повторные госпитализации в срок 30 дней чаще отмечались в контрольной группе (более длительный курс антибиотикотерапии), чем в исследуемой [9 (6,6 %) против 2 (1,4 %);  $p = 0,02$ ].

### Обсуждение

Анализ клинической эффективности антибактериальных препаратов с учётом данных лекарственной устойчивости микроорганизмов-возбудителей ВП даёт возможность сделать вывод о сохранении преимуществ аминопенициллинов при назначении в виде монотерапии амбулаторным пациентам, как взрослым, так и детям старше 3 мес., за исключением случаев ВП, вызванной атипичной микрофлорой, где рациональным является назначение прежде всего макролидов. Нарастание степени тяжести ВП, параллельно с рисками атипичной микрофлоры, поддерживают необходимость применения комбинированных схем, включающих  $\beta$ -лактамы антибиотик и макролид [44—48]. В случае тяжёлой ВП необходимо парентеральное введение препаратов, прежде всего ингибитор-защищённых  $\beta$ -лактамов (амоксициллин клавуланат), цефалоспоринов II и III поколений, респираторных фторхинолонов. Оценка рационального использования антибиотиков у де-

тей раннего возраста с ВП представлена в анализе современных руководств по ведению пациентов с ВП в педиатрической практике (дети от 2 мес. до 5 лет, без сопутствующей ВИЧ-инфекции), выполненном *Nascimento-Carvalho AC, et al* (2019 г.) [55]. Препаратом выбора для амбулаторного ведения детей раннего возраста с ВП остается амоксициллин (50 мг/кг/сут, каждые 12 часов), для госпитализированных пациентов — водный пенициллин G (200 000 МЕ/кг/сут, каждые 6 часов) или ампициллин (200 мг/кг/сут, каждые 6 ч). В случае тяжёлой ВП у детей раннего возраста препаратом выбора является цефтриаксон. Оксициллин может использоваться в случае выделения *Staphylococcus aureus*; препарат группы макролидов — в случае атипичных бактерий. Пенициллины остаются антибиотиками первой линии выбора для лечения ВП у детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет, что также подтверждается более ранними работами [56], а также результатами исследования потребления антибиотиков у госпитализированных детей раннего возраста с инфекциями нижних дыхательных путей (в 2010 г. на первом месте по потреблению был цефтриаксон, в 2015 г. на первом месте — амоксициллин, на втором — амоксициллин клавуланат) [57].

### Выводы

Современные тенденции по изменению картины возбудителей ВП обнаруживают тенденции по нарастанию доли резистентных патогенов и возрастанию роли грамотрицательных микроорганизмов. Предлагаемые клиническими рекомендациями препараты выбора как для взрослой, так и для детской популяции пациентов с ВП прежде всего включают представителей  $\beta$ -лактамов антибиотиков и макролидов. Анализ показателей резистентности типичных возбудителей ВП и обзор клинических исследований эффективности антибактериальных препаратов позволяет сделать вывод о сохранении необходимости назначения  $\beta$ -лактамов антибиотиков в качестве препаратов первой линии, за исключением случаев ВП, вызванной атипичными возбудителями, где препаратами выбора в большинстве ситуаций остаются макролиды.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Участие авторов.** Зырянов С.К., Бутранова О.И. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы отрицают наличие конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Зырянов Сергей Кенсаринович**

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва

**Zyryanov Sergey**

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

**Бутранова Ольга Игоревна***Автор, ответственный за переписку*

e-mail: butranovaolga@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-7729-2169

SPIN-код: 6284-0777

к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва

**Butranova Olga***Corresponding author*

e-mail: butranovaolga@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-7729-2169

SPIN code: 6284-0777

PhD, associate professor, Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

## Литература / References

1. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика // *Терапевтический архив*. — 2018. — №01 — С. 22—26. DOI: 10.17116/terarkh201890122-26 [Bilichenko TN, Chuchalin AG. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;(1):22—26 (In Russ).] DOI: 10.17116/terarkh201890122-26.
3. Mandell LA. Epidemiology and etiology of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18(4):761—76, vii. DOI: 10.1016/j.idc.2004.08.003.
4. Forest WA, Timothy LW, Paula P, Julio AR. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: Results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respiratory Medicine*. 2013;107(7):1101—1111. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.003.
5. Lopardo GD, Fridman D, Raimondo E. Incidence rate of community-acquired pneumonia in adults: a population-based prospective active surveillance study in three cities in South America. *BMJ Open*. 2018;8:e019439. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019439.
6. Rodrigues CMC, Groves H. Community-Acquired Pneumonia in Children: the Challenges of Microbiological Diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2018;56(3):e01318-17. DOI:10.1128/JCM.01318-17
7. Rodrigues CMC. Challenges of Empirical Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017;16(84):e7-e11. DOI: 10.1016/j.curtheres.2017.01.002.
8. Cillóniz C, Rodríguez-Hurtado D, Torres A. Characteristics and Management of Community-Acquired Pneumonia in the Era of Global Aging. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(2):35. DOI:10.3390/medsci6020035.
9. Jain S, Self WH, Wunderink RG et al. CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015;373(5):415—27. DOI: 10.1056/NEJMoa1500245.
10. Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Thorax*. 2009;64(12):1062—9. DOI: 10.1136/thx.2008.109785.
11. Vila-Corcoles AI, Ochoa-Gondar O, Rodríguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F; EPIVAC Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med*. 2009;103(2):309—16. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.08.006.
12. Rozenbaum MH, Mangen MJ, Huijts SM, van der Werf TS, Postma MJ. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: A nationwide retrospective claims database analysis. *Vaccine*. 2015;33(28):3193—9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.05.001.
13. Wang J, Li F, Tian Z. Role of microbiota on lung homeostasis and diseases. *Sci. ChinaLifeSci*. 2017;60:1407. DOI: 10.1007/s11427-017-9151-1.
14. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *European Respiratory Journal*. 2002;20:20s-27s; DOI: 10.1183/09031936.02.00702002
15. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(7):1065—79. DOI: 10.1007/s10096-014-2067-1.
16. Capelastegui A, España PP, Bilbao A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infect Dis*. 2012;12:134. DOI:10.1186/1471-2334-12-134.
17. Wuerth BA, Bonnewell JP, Wiemken TL, et al. Trends in Pneumonia Mortality Rates and Hospitalizations by Organism, United States, 2002—2011. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22(9):1624—1627. DOI:10.3201/eid2209.150680.
18. Boyles TH, Brink A, Calligaro GL, et al. South African guideline for the management of community-acquired pneumonia in adults. *J Thorac Dis*. 2017;9(6):1469—1502. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.31.
19. Peto L, Nadjm B, Horby P, et al. The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2014;108(6):326—37. DOI: 10.1093/trstmh/tru058.
20. Arnold FW, La Joie AS, Brock GN, et al. Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) Investigators. Improving out-comes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-Acquired Pneumonia Organization International cohort study results. *Arch Intern Med* 2009;169:1515—24. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.265.
21. Lim WS, Baudouin SV, George RC et al. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009; 64 Suppl 3:iii1-55. DOI: 10.1136/thx.2009.121434.
22. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America., American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):S27—72. DOI: 10.1086/511159.
23. Woodhead M. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *European Respiratory Journal*. 2011;38:1250—1251. DOI: 10.1183/09031936.00105211.
24. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов П.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (Пособие для врачей) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2010. — Т.12. — №3. — С.186—225. [Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Kozlov RS,

- Tyurin IE, Rachina SA. Vneboľnichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike (Posobie dlya vrachei). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2010;12(3):186—225. (In Russ.)]
25. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых // *Пульмонология*. — 2014. — №4. — С.13—48. [Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Kozlov RS, Avdeev SN, Tyurin IE, Rudnov VA, Rachina SA, Fesenko OV. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo (RRO) Mezhtsegiional'naya assotsiatsiya po klinicheskoi mikrobiologii i antimikrobnoi khimioterapii (MAKMAKh) Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tyazheloi vneboľnichnoi pnevmonii u vzroslykh. *Pul'monologiya*. 2014;4:13—48. (In Russ.)] DOI 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.
  26. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
  27. Paediatric Formulary Committee BNF for children 2016—2017. Vol. 12 London: BMJ Group, Pharmaceutical Press and RCPCH Publications; 2016.
  28. Sharland M, Butler K, Cant A, et al. OSH manual of childhood infections. The blue book. Oxford: Oxford University Press; 2016.
  29. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax*. 2011;66(2):ii1-23. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.
  30. Le Saux N, Robinson J. Pneumonia in healthy Canadian children and youth: Practice points for management. *Paediatr Child Health*. 2011;16(7):417—24.
  31. Bradley JS, Byington CL, Shah SS et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 53 (7): e25—e76. DOI: 10.1093/cid/cir531.
  32. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. — М.: Оригинал-макет, 2015. — 64 с. [Vneboľnichnaya pnevmoniya u detei. *Klinicheskie rekomendatsii*. — Moskva: Original-maket, 2015. (in Russ.)]
  33. Amalakuhan B, Echevarria KL, Restrepo MI. Managing community acquired pneumonia in the elderly — the next generation of pharmacotherapy on the horizon. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(11):1039—1048. DOI: 10.1080/14656566.2017.1340937.
  34. Luan Y, Sun Y, Duan S, Zhao P, Bao Z. Pathogenic bacterial profile and drug resistance analysis of community-acquired pneumonia in older outpatients with fever. *J Int Med Res*. 2018;46(11):4596—4604 DOI: 10.1177/0300060518786915.
  35. Ma Jinghua, Liu Gaizhuang, Chai Qiaoli. Pathogens and antibiotic resistance of children with community-acquired pneumonia. *Biomedical Research* 2017;28(20):8839—8843.
  36. Adhikari R, Shrestha S. Prevalence and antibiotic sensitivity profiles of bacteria causing community acquired pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;45(1):81. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.02.223.
  37. Рачина С.А., Козлов Р.С., Дехнич Н.Н., и др. Антибактериальная терапия тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры // *Архивъ внутренней медицины*. — 2015. — №3. — С.63—74. [Rachina SA, Kozlov RS, Dekhnich NN, et al. Antibakterial'naya terapiya tyazheloi vneboľnichnoi pnevmonii u vzroslykh: obzor rekomendatsii i klinicheskie primery. *Arkhiv» vnutrennei meditsiny*. 2015;3:63—74 (In Russ.)] DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-3-63-74.
  38. Синопальников А.И. Левофлоксацин: роль и место в лечении инфекций нижних дыхательных путей // *Клиническая медицина*. — 2016. — №11. — С.851—860. [Sinopal'nikov AI. Levofloksatsin: rol' i mesto v lechenii infektsii nizhnikh dykhatel'nykh putei. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;11:851—860. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-11-851-860.
  39. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Пономаренко О.А., и др. Динамика распространённости серотипов и антибиотикорезистентности носоглоточных пневмококков, выделенных у детей в 2010—2016 гг.: результаты ретроспективного когортного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т.16. — №5. — С.413—423. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1806. [Maianskiy NA, Aliabeva NM, Ponomarenko OA, et al. Dinamika rasprostranennosti serotipov i antibiotikorezistentnosti nosoglotochnykh pnevmokokkov, vydelennykh u detei v 2010—2016 gg.: rezultaty retrospektivnogo kogortnogo issledovaniya. *Vopr. sovrem. pediatrii*. 2017;16(5):413—23. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1806.
  40. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Флемоксин Солутаб. Регистрационный номер: ЛС-00185. Доступно на сайте ГЛРС: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
  41. Gidal A, Barnett S. Risk Factors Associated With Multidrug-Resistant Pneumonia in Nonhospitalized Patients. *Fed Pract*. 2018;35(1):16—18.
  42. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F et al. Infectious Diseases in Clinical Practice. 2008;16(6):368—375. DOI: 10.1097/IPC.0b013e31817eec69.
  43. Postma DE, van Werkhoven CH, VanElden LJR, et al. Antibiotic treatment strategies for community acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1312—1323. DOI: 10.1056/NEJMoa1406330.
  44. Garin N, Genné D, Carballo S, et al.  $\beta$ -Lactam monotherapy vs  $\beta$ -Lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized non-inferiority trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(12):1894—1901. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4887.
  45. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014 Feb;42(2):420—32. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b.
  46. Eljaaly K, Alshehri S, Aljabri A, et al. Clinical failure with and without empiric atypical bacteria coverage in hospitalized adults with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):385. DOI:10.1186/s12879-017-2495-5.
  47. Okumura J, Shindo Y, Takahashi K, et al. Central Japan Lung Study Group Mortality in patients with community-onset pneumonia at low risk of drug-resistant pathogens: Impact of  $\beta$ -lactam plus macrolide combination therapy. *Respirology*. 2018;23(5):526—534. DOI: 10.1111/resp.13232.
  48. Ambroggio L, Test M, Metlay JP, et al. Beta-lactam versus beta-lactam/macrolide therapy in pediatric outpatient pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 2015;51(5):541—8. DOI: 10.1002/ppul.23312.
  49. Tansarli GS, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018;62 (9): e00635-18. DOI: 10.1128/AAC.00635-18.
  50. File TM, Jr, Mandell LA, Tillotson G, Kostov K, Georgiev O. Gemifloxacin once daily for 5 days versus 7 days for the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, multicentre, double-blind study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60(1):112—120. DOI: 10.1093/jac/dkm119.
  51. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(4): 555—563. DOI: 10.1185/030079904125003304.
  52. Tellier G, Chang JR, Asche CV, Lavin B, Stewart J, Sullivan SD. Comparison of hospitalization rates in patients with community-acquired pneumonia treated with telithromycin for 5 or 7 days or clarithromycin for 10 days. *Current Medical Research and Opinion*. 2004;20(5):739—747. DOI:10.1185/030079904125003610.
  53. Léophonte P, Choutet P, Gaillat J, et al. Efficacy of a ten day course of ceftriaxone compared to a shortened five day course in the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized adults with risk factors. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2002;32(7):369—381.
  54. Uranga A, España PP, Bilbao A, et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(9):1257—65. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.3633.
  55. Nascimento-Carvalho AC, Nascimento-Carvalho CM. Clinical management of community-acquired pneumonia in young children. *Expert OpinPharmacother*. 2019;20(4):435—442. DOI: 10.1080/14656566.2018.
  56. Nascimento-Carvalho CM, Andrade DC, Vilas-Boas AL. An update on antimicrobial options for childhood community-acquired pneumonia: a critical appraisal of available evidence. *Expert OpinPharmacother*. 2016;17(1):53—78. DOI: 10.1517/14656566.2016.1109633.
  57. Quak CH, Cové E, Driessen GJ, Tramper-Stranders GA. Trends in paediatric inpatient antibiotic therapy in a secondary care setting. *Eur J Pediatr*. 2018;177(8):1271—1278. DOI: 10.1007/s00431-018-3185-z.