

Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы

С.Н. Авдеев¹,
Б.З. Белоцерковский^{2,3}, А.В. Дехнич⁴,
А.А. Зайцев⁵, Р.С. Козлов⁴, Д.Н. Проценко^{2,6},
С.А. Рачина¹, А.И. Синопальников⁷, С.В. Яковлев^{1,8},
А.И. Ярошецкий^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ АНО ЦКБ Святителя Алексия, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

⁵ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» МО РФ, Москва, Россия

⁶ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁷ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁸ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Реферат

Обзор литературы по проблеме тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП). Приведены актуальные данные об эпидемиологии и этиологии этой формы заболевания, охарактеризована антибиотикочувствительность ведущего возбудителя — *Streptococcus pneumoniae*. Обсуждаются доказательные данные по диагностике, подчеркнута необходимость раннего определения насыщения артериальной крови кислородом по пульсоксиметру, динамической оценки концентрации воспалительных маркеров, ком-

Modern approaches to the diagnostics, treatment and prevention of severe community- acquired pneumonia in adults: a review

S.N. Avdeev¹,
B.Z. Belotserkovskiy^{2,3}, A.V. Dehnich⁴,
A.A. Zaytsev⁵, R.S. Kozlov⁴, D.N. Protsenko^{2,6},
S.A. Ratchina¹, A.I. Sinopalnikov⁷, S.V. Yakovlev^{1,8},
A.I. Yaroshetskiy^{1,2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

³ St. Alexiy's Hospital, Moscow, Russia

⁴ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

⁵ Main Military N.N. Burdenko's Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁶ City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russia

⁷ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁸ City S.S. Yudin's Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

The article provides an overview of literature on severe community-acquired pneumonia (CAP) and the most recent data on the epidemiology and etiology of CAP, and describes the antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* — the leading causative agent of CAP. The article discusses demonstrative diagnostic data and emphasizes the need to determine as early as possible the oxygen saturation of arterial blood using a pulse oximeter, as well as to dynamically measure the concentration of inflammatory markers in blood and carry out a comprehensive microbiological examination. The authors argue for the advantages of computed tomography over conventional x-ray examination and point out the usefulness of ultrasound to diagnose and dynamically assess the condition of lung tissue in the course of treatment. The article also provides up-to-date recommendations for the differential antibiotic treatment of severe CAP patients based on the existence of risk factors making them susceptible to the infection with certain microorganisms, and suggests etiotropic therapy regimens for cases where the causative

плексного микробиологического обследования. Обсуждены преимущества компьютерной томографии перед рентгенологическим методом, указано на целесообразность применения ультразвукового метода для диагностики и динамической оценки состояния легочной ткани в процессе лечения. Подробно представлены современные рекомендации по дифференцированной антибиотикотерапии пациентов с ТВП в зависимости от наличия у них факторов риска инфицирования определенными микроорганизмами, приведены схемы этиотропной терапии при установленном возбудителе. Подчеркнута необходимость своевременного назначения комбинированной антибиотикотерапии внутривенными (в/в) формами препаратов, указано на возможность деэскалации на основании микробиологических данных в случае отчетливой положительной динамики. Значительный раздел обзора посвящен респираторной терапии при ТВП, сформулирован ступенчатый алгоритм лечения острой дыхательной недостаточности в зависимости от ее стадии. Детально охарактеризованы наиболее эффективные и безопасные режимы инвазивных и неинвазивных способов респираторной поддержки. В качестве методов адъювантной терапии названы глюкокортикостероиды при невозможности стабилизировать показатели гемодинамики на фоне адекватной гидратации и вазопрессорной поддержки, а также парентеральные антикоагулянты с целью предупреждения тромбоэмболических осложнений. Для профилактики ТВП у пациентов высокого риска предложены антипневмококковые и противогриппозные вакцины. Настоящая публикация призвана осветить принципиальные моменты проекта обновленной версии клинических рекомендаций по ТВП и призвать сообщество российских анестезиологов-реаниматологов к его широкому обсуждению.

Ключевые слова: внебольничные инфекции, пневмония, антибактериальные препараты, респираторная терапия

✉ *Для корреспонденции:* Белоцерковский Борис Зиновьевич — канд. мед. наук, доцент; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий отделением анестезиологии-реанимации АНО ЦКБ Святителя Алексия, Москва, Россия; e-mail: belotserkovskii@mail.ru

✉ *Для цитирования:* Авдеев С.Н., Белоцерковский Б.З., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Проценко Д.Н., Рачина С.А., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Ярошецкий А.И. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;3:27–46. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-27-46

✉ *Поступила:* 14.07.2021

✉ *Принята к печати:* 04.09.2021

agent has been identified. It also emphasizes the need for a timely prescription of combined antibiotic therapy with intravenous administration, suggesting the possibility of de-escalation based on microbiological data. A substantial portion of the overview focuses on the respiratory therapy for CAP, outlining a graded algorithm for the treatment of acute respiratory failure based on stage, and describing in detail the most effective and safe invasive and non-invasive respiratory support strategies. The proposed adjuvant therapies include glucocorticosteroids if it is impossible to stabilize hemodynamics by means of adequate hydration and vasopressor support, as well as parenteral anticoagulants to prevent thromboembolic complications. Pneumococcal and influenza vaccines are suggested as CAP prevention strategies for high-risk patients. The publication seeks to highlight the most critical aspects of the draft of the updated clinical recommendations for CAP and encourage their wide discussion across the community of Russian intensive care anesthesiologists and intensivists.

Keywords: community-acquired infections, pneumonia, anti-bacterial agents, respiratory therapy

✉ *For correspondence:* Boris Z. Belotserkovskiy — M.D., Ph.D., assistant professor in Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), head of department of anesthesiology and intensive care, St. Alexiy's Hospital, Moscow, Russia; e-mail: belotserkovskii@mail.ru

✉ *For citation:* Avdeev S.N., Belotserkovskiy B.Z., Dehnich A.V., Zaytsev A.A., Kozlov R.S., Protsenko D.N., Ratchina S.A., Sinopalnikov A.I., Yakovlev S.V., Yaroshetskiy A.I. Modern approaches to the diagnostics, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults: a review. *Annals of Critical Care*. 2021;3:27–46. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-27-46

✉ *Received:* 14.07.2021

✉ *Accepted:* 04.09.2021

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из важных проблем современной медицины, что обусловлено высокой заболеваемостью и смертностью, связанными с этой нозологической единицей [1]. Согласно данным официальной статистики, заболеваемость ВП в Российской Федерации в 2019 г. составила 410 на 100 тыс. взрослого населения со снижением этого показателя по сравнению с 2018 г. на 0,5 % [2]. На фоне пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 в 2020 г. отмечен значительный рост заболеваемости ВП — в 3,6 раза по сравнению с 2019 г. (1856,18 на 100 тыс. населения), в т. ч. по вирусной пневмонии — в 109 раз (783,08 на 100 тыс. населения). Динамика заболеваемости ВП бактериальной этиологии в 2020 г. остается неясной, поскольку лишь начиная с 2021 г. заболеваемость вирусной ВП регистрируется отдельно [3].

По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония и грипп занимают 3-е место среди ведущих причин смерти, унося более 3 млн жизней ежегодно [4]. В структуре смертности от болезней органов дыхания в РФ в 2019 г. на долю пневмоний приходилось 41,9 %; смертность составила 17,0 на 100 тыс. населения [5]. Зарегистрированное в России число летальных случаев от ВП в 2020 г. увеличилось почти в 12 раз по сравнению с предыдущим годом (65 232 и 5484 случая среди всего населения соответственно), составив 44,45 на 100 тыс. населения, что также обусловлено в значительной мере НКИ COVID-19 [3].

Тяжелая внебольничная пневмония (ТВП) — особая форма пневмонии, осложненная выраженной острой дыхательной недостаточностью (ОДН) и/или сепсисом [6, 7]. От 2 до 24 % госпитализированных с ВП нуждаются в интенсивной терапии вследствие органной дисфункции и сепсиса [8–10]. Среди пациентов с ТВП, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) составляет от 25 до 67 %, кроме того, примерно у 12 % пациентов проводили заместительную почечную терапию, а у 47 % — вазопрессорную поддержку [11–14]. Летальность у госпитализированных в ОРИТ пациентов с ТВП, по данным многоцентровых когортных исследований, составляет 17–56 % [1, 14, 15]. Основной причиной смерти больных с ТВП являются рефрактерная гипоксемия, септический шок и полиорганная недостаточность [1]. Летальность при ТВП зависит от многих факторов, наиболее значимые из которых — возраст пациентов, септический шок, потребность в ИВЛ, время от момента поступления в стационар до перевода пациента в ОРИТ [14]. Летальность также значительно выше у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких [ХОБЛ], злокачественные новообразования, алко-

лизм, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность и др.) [1].

В распоряжении российских врачей имеются разработанные Российским респираторным обществом и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ТВП у взрослых 2014 г. [16]. Тем не менее высокая распространенность ТВП, показатели летальности, рост резистентности возбудителей ВП к антибиотикам, отсутствие у значительной части врачей понимания особенностей патогенеза дыхательной недостаточности (ДН) и четких представлений об алгоритме респираторной поддержки при ТВП создают предпосылки для анализа и пересмотра существующих подходов в соответствии с новыми российскими и международными данными. Представленная вашему вниманию обзорная публикация призвана предоставить российским анестезиологам-реаниматологам практические аспекты диагностики, лечения и профилактики ТВП у взрослых пациентов с учетом сегодняшних реалий.

Этиология тяжелой внебольничной пневмонии

Перечень потенциальных возбудителей ВП включает более 100 микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие). Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов, к которым относят *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, многочисленные респираторные вирусы, энтеробактерии, *Staphylococcus aureus* и *Legionella pneumophila* [17, 18]. Поскольку у одного пациента могут выявляться и бактериальные патогены, и респираторные вирусы, важно понимать, что в настоящее время нет достаточно точных диагностических тестов, применимых в рутинной практике, для дифференциации бактериальной и вирусной этиологии пневмонии.

S. pneumoniae — самый частый возбудитель: согласно отечественным данным, на его долю приходится более 40 % случаев ТВП установленной этиологии (табл. 1). *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* нетипичны для ВП тяжелого течения. *H. influenzae* чаще вызывает ВП у пациентов с сопутствующей ХОБЛ; энтеробактерии выявляют преимущественно у лиц с хроническими сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, алкоголизм, цирроз печени [6, 19]. В последние годы доказана значительная роль респираторных вирусов в этиологии ТВП.

Таблица 1. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых (до появления COVID-19) [20]**Table 1.** Etiology of severe community-acquired pneumonia in adults (before COVID-19 pandemic) [20]

Возбудитель	Частота выявления, %
<i>S. pneumoniae</i>	43,7
Enterobacterales	16,9
<i>S. aureus</i>	14,1
<i>H. influenzae</i>	5,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5,5
<i>Legionella</i> spp.	4,2
Респираторные вирусы	35,2
<i>M. pneumoniae</i>	2

S. aureus чаще ассоциируется с развитием пневмонии на фоне или после перенесенного гриппа, у лиц пожилого возраста, внутривенных наркоманов; *P. aeruginosa* — у пациентов с муковисцидозом, бронхоэктазами, применением системных глюкокортикостероидов, предшествующей длительной антибактериальной терапией (АБТ) (табл. 2) [6, 19].

Частота выявления респираторных вирусов у пациентов с ВП носит выраженный сезонный или эпидемический характер. Различают первичную вирусную пневмонию (развивается в результате непосредственного вирусного повреждения легких) и вторичную бактериальную пневмонию, которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или быть самостоятельным поздним осложнением респираторной вирусной инфекции (в первую очередь гриппа).

При вирусной пневмонии тяжелое течение характерно для лиц пожилого и старческого возраста, при наличии сопутствующих бронхолегочных, сердечно-сосудистых заболеваний [21–23].

У 10–30 % пациентов с ВП выявляется смешанная или коинфекция, которая может быть вызвана ассоциацией различных бактериальных возбудителей (например, *S. pneumoniae* с *H. influenzae* или *M. pneumoniae*), либо их сочетанием с респираторными вирусами [17, 18, 23–25].

Выделение из мокроты таких микроорганизмов, как коагулазонегативные стафилококки, стрептококки группы *viridans*, энтерококки, *Neisseria* spp., *Candida* spp. с высокой степенью вероятности свидетельствует о контаминации материала микрофлорой верхних отделов дыхательных путей [26].

Таблица 2. Сопутствующие заболевания/факторы риска, ассоциированные с определенными возбудителями внебольничной пневмонии [6, 19]**Table 2.** Comorbidities and risk factors associated with defined causative agents of community-acquired pneumonia [6, 19]

Заболевание/фактор риска	Вероятные возбудители
ХОБЛ/курение	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> (тяжелая ХОБЛ)
Декомпенсированный сахарный диабет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , энтеробактерии
Эпидемия гриппа	Вирус гриппа, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, энтеробактерии (чаще <i>Klebsiella pneumoniae</i>)
Подтвержденная или предполагаемая аспирация	Энтеробактерии, анаэробы
Бронхоэктазы, муковисцидоз	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Использование внутривенных наркотиков	<i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>S. pneumoniae</i>
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды, недавнее (≤ 2 нед.) морское путешествие / проживание в гостинице	<i>Legionella</i> spp.
Тесный контакт с птицами	<i>Chlamidophila psittaci</i>
Тесный контакт с домашними животными (например, работа на ферме)	<i>Coxiella burnetii</i>
Коклюшоподобный кашель > 2 нед.	<i>Bordetella pertussis</i>
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Пребывание в домах престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , энтеробактерии, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробы
Вспышка в организованном коллективе	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , вирусы

В РФ отмечается снижение чувствительности пневмококков к β -лактамам антибиотикам. Так, частота резистентности высокого уровня при сравнении периодов 2000–2003 гг. и 2014–2017 гг. возросла для пенициллина с 0 до 6,3 % (5,8 vs 27,9 % чувствительны при увеличенной экспозиции), для аминопеницилинов — с 0,9 до 14,3 %, для цефтриаксона — с 0,2 до 5,4 % [27]. В целом наиболее активным в отношении *S. pneumoniae*

β -лактамом, включая штаммы, устойчивые к бензилпенициллину, аминопеницилинам и цефтриаксону, являлся цефтаролин фосамил.

Около 30 % изолятов *S. pneumoniae* в РФ устойчивы к макролидам; к респираторным хинолонам (РХ) большинство штаммов чувствительно; к линезолиду и ванкомицину устойчивых штаммов выявлено не было (табл. 3).

Таблица 3. Чувствительность клинических изолятов *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам в РФ (многоцентровое исследование ПеГАС, 2014–2017 гг., $n = 519$) [28]

Table 3. Antimicrobial resistance of clinical *S. pneumoniae* isolates in Russia; the results of multicenter epidemiological study "PEHASus 2014-2017", $n = 519$) [28]

Антибактериальный препарат	Распределение изолятов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч	У	Р	50%	90%
Азитромицин	67,8	1,2	31,0	0,06	128
Ампициллин*	74,8	11,0	14,3	0,03	4
Бензилпенициллин	65,1	28,9	6,0	0,03	2
Ванкомицин	100,0	0	0	0,25	0,25
Кларитромицин	68,6	2,9	28,5	0,03	128
Клиндамицин	85,9	0	14,1	0,03	128
Ко-тримоксазол	59,0	7,3	33,7	1	8
Левифлоксацин	99,6	0	0,4	0,5	1,0
Линезолид	100,0	0	0	0,5	1
Моксифлоксацин	99,6	0	0,4	0,06	0,125
Тетрациклин	66,1	0,8	33,1	0,125	16
Цефтриаксон	79,0	15,6	5,4	0,03	2
Цефтаролин	98,1	0	1,9	0,008	0,125
Эртапенем	93,6	0	6,4	0,015	0,5

* Результат применим для амоксициллина и амоксициллина/клавуланата.

МПК — минимальная подавляющая концентрация; Р — резистентные (согласно критериям EUCAST v. 9.0); У — чувствительные при увеличенной экспозиции; Ч — чувствительные.

Факторами риска выявления пенициллинорезистентных пневмококков (ПРП) являются проживание или недавнее посещение регионов с высокой частотой ПРП, возраст старше 65 лет, лечение β -лактамами в предшествующие 3 мес., серьезные хронические сопутствующие заболевания, алкоголизм, иммунодефицит или иммуносупрессивная терапия, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения [29, 30].

Проблемой, способной оказать существенное влияние на стратегию эмпирической АБТ ТВП, является распространение внебольничных метициллинорезистентных *S. aureus* (MRSA) [31, 32]. За период 2010–2017 гг. устойчивыми к оксациллину были 6,9 % внебольничных изолятов *S. aureus* [27].

Диагностика тяжелой внебольничной пневмонии

Помимо общепринятых оценки жалоб, социального статуса и семейно-бытовых условий, сбора полного медицинского, эпидемиологического и профессионального анамнеза, общего осмотра, определения показателей жизненно важных функций (число дыхательных движений, число сердечных сокращений, артериальное давление, температура тела, уровень сознания) и физического обследования грудной клетки, клинического и биохимического анализа крови, всем пациентам с ВП рекомендуется пульсоксиметрия с измерением сатурации (SpO_2) для выявления ДН и оценки выраженности гипоксемии. Пульсоксиметрия служит простым и надеж-

ным скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке, и оценивать ее эффективность [33–35]. Необходимость пульсоксиметрии на догоспитальном этапе или на уровне приемного отделения стала особенно очевидной во время пандемии НКИ COVID-19. Определение насыщения гемоглобина кислородом по пульсоксиметру прочно вошло в повседневную клиническую практику российских терапевтов и врачей общей практики. Задержка оценки гипоксемии при поступлении в стационар пациентов с ТВП является независимым предиктором неблагоприятного исхода [36].

В случае снижения $SpO_2 < 90\%$ по данным пульсоксиметрии рекомендуется исследование газов артериальной крови, что позволяет более точно определить наличие и выраженность ДН и метаболических нарушений, оптимизировать респираторную поддержку. Повышение уровня лактата артериальной крови является маркером гипоперфузии и неблагоприятного прогноза при ТВП [37, 38]. Кроме того, лактат при пороговом значении > 2 ммоль/л, определяемый при госпитализации, повышает точность прогностической шкалы qSOFA (Quick Sepsis Organ Failure Assessment) при ТВП [39].

В настоящее время всем пациентам с ТВП настоятельно рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови в рамках первичной диагностики и при динамическом наблюдении. Установлено, что уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при ВП [29, 40–43]. Будучи высокочувствительным маркером воспалительного процесса, СРБ обладает недостаточной специфичностью для диагностики инфекционной природы воспаления. Наиболее ценным с практической точки зрения является исследование уровня СРБ у лиц с неопределенным диагнозом ТВП (отсутствие воспалительной инфильтрации у пациентов с характерным анамнезом, жалобами и локальными симптомами, свидетельствующими в пользу легочной консолидации); при концентрации > 100 мг/л его специфичность в подтверждении диагноза превышает 90%. Напротив, при концентрации < 20 мг/л диагноз пневмонии является маловероятным. Повышение концентрации или отсутствие значимого снижения (менее чем на 50%) уровня СРБ на фоне АБТ у госпитализированных пациентов с ВП является предиктором более высокой летальности [41].

Наряду с определением концентрации СРБ имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют об актуальности исследования уровня прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови. Установлено, что ПКТ наиболее значимо повышается при пневмонии тяжелого течения и пневмококковой этиологии заболевания [44, 45]. По данным систематического обзора рандомизированных клинических исследований (РКИ), использование ПКТ в диагностическом алгоритме при респираторных инфекциях приводило к уменьшению частоты и сокра-

щению длительности АБТ, нежелательных лекарственных реакций, связанных с применением антибиотиков, и летальности, однако в исследования включались преимущественно пациенты без ВП [46]. Определение ПКТ также значимо сокращало продолжительность применения АБП и летальность у пациентов ОРИТ с вероятной бактериальной инфекцией [47]. Сравнительные исследования СРБ и ПКТ у пациентов с ВП, в т. ч. тяжелого течения, остаются немногочисленными. ПКТ не продемонстрировал преимуществ по сравнению с СРБ как предиктор 28-дневной летальности при ВП, в т. ч. при комбинировании его с прогностическими шкалами CURB-65 (tool based on confusion, urea level, respiratory rate, blood pressure, and age > 65 years) и PSI (pneumonia severity index) [48]. У пожилых коморбидных больных в ретроспективном исследовании СРБ характеризовался более высокой чувствительностью в диагностике ВП, чем ПКТ [42]. Не до конца определенным остается пороговое значение ПКТ, которым можно руководствоваться при дифференциации вирусной и бактериальной этиологии ВП и, соответственно, назначении АБП. Наиболее часто в качестве «точки отсечения» предлагают использовать 0,5 нг/мл.

Современные рекомендации настаивают на необходимости этиологической расшифровки каждого случая ТВП. Микробиологическая диагностика при ТВП включает культуральное исследование мокроты или других респираторных образцов — трахеальный аспират и др., венозной крови, плеврального выпота (при его наличии), экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для выявления респираторных вирусов [26, 49, 50].

Микробиологическое исследование респираторного секрета должно состоять из бактериоскопии и культурального исследования. Бактериоскопия позволяет выявить контаминацию образца микрофлорой полости рта и верхних дыхательных путей, а также предварительно определить тип микрофлоры (грамположительные кокки, грамотрицательные палочки) и оценить микробную нагрузку.

Важность микробиологического исследования крови обусловлена тем, что обнаружение возбудителя в крови, при тщательном соблюдении правил взятия, хранения и транспортировки образцов, является доказательством его этиологической роли. Бактериemia встречается при инфицировании разными возбудителями (энтеробактерии, *P. aeruginosa*, *S. aureus*), но наиболее характерна для ТВП пневмококковой этиологии [12, 17, 20]. Культуральное исследование крови при высокой специфичности отличается низкой чувствительностью — частота положительных результатов гемокультуры варьируется от 5 до 30% [12, 20, 51].

При наличии соответствующих клинических и/или эпидемиологических данных рекомендуется исследование респираторного образца (предпочтительно мокрота

или трахеальный аспират, при невозможности — комбинированный респираторный мазок) на вирусы гриппа и другие респираторные вирусы, включая возбудитель COVID-19. Основным методом идентификации респираторных вирусов в настоящее время является ПЦР и ее модификации [21, 22, 52]. Существующие тест-системы позволяют выявлять вирусы гриппа А и В, определить субтип вирусов гриппа А, например, выявить пандемический вариант А/Н1N1pdm2009 и высокопатогенный вирус гриппа птиц А/Н5N [26, 50]. Основным преимуществом экспресс-тестов для выявления антигенов гриппа А и В в респираторных образцах, основанных на иммуоферментном анализе или иммунохроматографическом методе [50], является возможность выполнения «у постели больного». Вместе с тем они характеризуются вариабельной чувствительностью и специфичностью, в связи с чем могут использоваться только в качестве скрининговых тестов с необходимостью дальнейшего подтверждения результатов исследования более точными методами, в частности ПЦР [53].

Инструментальная диагностика при ВП включает лучевые методы исследования — рентгенографию, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК), пульсоксиметрию, ультразвуковые исследования (УЗИ), электрокардиографическое исследование, по показаниям — фибробронхоскопию.

Всем пациентам с подозрением на ВП в качестве скринингового исследования рекомендуется обзорная рентгенография ОГК в передней прямой и боковой проекциях (при неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции). В качестве метода выбора среди визуализирующих методов исследования при тяжелой форме заболевания показана КТ ОГК высокого разрешения, которая отличается более высокими чувствительностью и специфичностью в диагностике ВП по сравнению с рентгенографией ОГК. В одном из проспективных исследований раннее выполнение КТ ОГК у госпитализированных больных оказывало значимое влияние на диагностику и лечение ВП [54]. КТ ОГК целесообразно выполнять у больных с высокой вероятностью ВП и отсутствием инфильтрации при рентгенографии ОГК, а также получении изображений, которые нельзя однозначно трактовать как инфильтрацию, обусловленную пневмонией [55].

В последние годы накапливаются данные о высокой информативности УЗИ легких для диагностики пневмонии, которое, при выполнении опытным специалистом, по диагностической точности не уступает лучевым методам исследования. Исследование выполняют по специальному протоколу [56–59]. Неинвазивность, быстрота выполнения, доступность, отсутствие необходимости в транспортировке больных позволяют рассматривать УЗИ легких как «прикроватный» метод диагностики пневмонии, который особенно актуален у больных ОРИТ при невозможности выполнения/не-

доступности КТ ОГК в случае высокой клинической вероятности пневмонии, но отсутствия инфильтрации на рентгенограммах ОГК [60]. Метод также может эффективно использоваться для оценки прогрессирования ТВП и оценки ответа на проводимую терапию.

Лечение тяжелой внебольничной пневмонии

Несвоевременная госпитализация или перевод в ОРИТ существенно ухудшают результаты лечения пациентов с ВП [61]. Одним из наиболее эффективных инструментов для определения показаний к направлению в ОРИТ являются критерии IDSA/ATS (Американского общества по инфекционным болезням и Американского торакального общества) [62], а также шкала SMART-COP (tool based on systolic blood pressure, multilobar chest radiography involvement, albumin level, respiratory rate, tachycardia, confusion, oxygenation, and arterial pH) [63], максимально учитывающие проявления сепсис-индуцированной органной дисфункции и дыхательные расстройства.

Ведущую роль в программе лечения ТВП играет своевременная и адекватная АМТ. Всем пациентам с определенным диагнозом ТВП рекомендуется внутривенное назначение системных АБП в как можно более ранние сроки (не позднее 4 ч с момента установления диагноза, 1 ч — при ТВП, осложненной септическим шоком).

Установлено, что системная АБТ при своевременном назначении и адекватном выборе препаратов улучшает прогноз. При ВП у госпитализированных больных отсрочка с назначением АБП на 4–8 ч приводит к росту летальности [64–67]. В случае развития септического шока время начала АБТ в клинических руководствах рекомендуется сократить до 1 ч, т. к. это осложнение наиболее значимо ухудшает прогноз [16, 68, 69].

Комбинированная АБТ остается более предпочтительной стратегией с точки зрения прогноза как при пневмококковой ВП, так и при ТВП непневмококковой этиологии, при этом наибольшее количество исследований демонстрировали преимущества при включении в состав комбинированной терапии макролидов [70–73]. Отдельных клинических исследований, а также наличия у РХ активности в отношении большинства возбудителей ТВП [74, 75], по мнению экспертов, недостаточно для того, чтобы рекомендовать эмпирическую монотерапию ТВП РХ, т. к. ее эффективность не изучалась у наиболее тяжелых больных (ИВЛ, потребность в вазопрессорах).

Стартовую АБТ ТВП рекомендуется назначать эмпирически с учетом факторов, определяющих спектр потенциальных возбудителей и их чувствительность к АБП; при стратификации больных необходимо учитывать риск инфицирования ПРП, редкими возбуди-

телями (*P. aeruginosa*, MRSA, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра [БЛРС] энтеробактерии) и предполагаемую/документированную аспирацию (см. табл. 2).

Эмпирическая АБТ предусматривает назначение препаратов, активных в отношении наиболее вероятных «типичных» бактериальных возбудителей ТВП и *L. pneumophila* [33, 34, 49, 76]. Рекомендованные режимы АБТ в целом характеризуются сопоставимой эффективностью, выбор в конкретной клинической ситуации определяется дополнительными факторами — переносимостью, сопутствующими заболеваниями, риском лекарственных взаимодействий, затратной эффективностью и др.

Пациентам с ТВП без дополнительных факторов риска рекомендуется комбинация антипневмококкового β -лактаманного антибиотика, такого как ингибиторозащищенный аминопенициллин (ИЗП), цефалоспориин без антисинегнойной активности (цефотаксим, цефтриаксон, цефтаролина фосамил) в комбинации с макролидом (антибиотикотерапия выбора) или респираторным фторхинолоном (альтернатива). Необходимо отметить невысокую активность цефотаксима и цефтриаксона в отношении *S. aureus*. Их назначение лицам с факторами риска инфицирования данным возбудителем (грипп, использование в/в наркотиков, декомпенсированный сахарный диабет, инфекции кожи и мягких тканей) при ТВП должно быть ограничено. При назначении макролидов и РХ необходим регулярный мониторинг электрокардиограммы в связи с потенциальным риском удлинения QT-сегмента и развитием жизнеугрожающих нарушений ритма.

Пациентам с ТВП и факторами риска инфицирования ПРП при назначении β -лактаманых АБП рекомендуется отдавать предпочтение цефтаролина фосамилу; цефотаксим и цефтриаксон должны использоваться в максимальных суточных дозах.

Цефтаролина фосамил превосходит *in vitro* другие β -лактаманые АБП по активности против *S. pneumoniae*, в т. ч. ПРП, а в РКИ в субпопуляции больных пневмококковой ВП характеризовался более высокой клинической эффективностью в сравнении с цефтриаксоном [28, 77–79]. К факторам риска инфицирования ПРП относят проживание или недавнее посещение регионов с высокой частотой ПРП, возраст старше 65 лет, лечение β -лактамаными АБП в предшествующие 3 мес., серьезные хронические сопутствующие заболевания, алкоголизм, иммунодефицит или иммуносупрессивная терапия, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения.

Пациентам с ТВП и факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* рекомендуется комбинация антисинегнойного β -лактама, обладающего также антипневмококковой активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, имипенем, меропенем), с ципрофлоксацином или левофлоксацином (антибиотикотерапия выбора)

или макролидом (альтернатива) с возможным добавлением амикацина.

P. aeruginosa не является частым возбудителем ТВП, однако выявление данного микроорганизма ассоциируется с возрастанием летальности, поэтому назначение АБП с антисинегнойной активностью лицам из группы риска может улучшать исходы лечения [80]. К факторам риска инфицирования *P. aeruginosa* относятся длительная терапия системными глюкокортикостероидами в фармакодинамических дозах (> 10 мг/сут при расчете на преднизолон), муковисцидоз, бронхоэктазы, недавний прием системных АБП, особенно нескольких курсов [16, 34].

Пациентам с ТВП и факторами риска инфицирования MRSA в случае назначения ИЗП, цефотаксима или цефтриаксона дополнительно к стандартной АБТ рекомендуется назначение линезолида или ванкомицина либо использование комбинации цефтаролина фосамила с макролидом или РХ. Цефтаролина фосамил — единственный β -лактаманый антибиотик, высокоактивный в отношении большинства изолятов MRSA, поэтому при его назначении добавление линезолида или ванкомицина не требуется.

Факторами риска инфицирования MRSA являются колонизация или инфекция, вызванная данным возбудителем в анамнезе, недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного в/в катетера, диализ, предшествующая АБТ [81].

Пациентам с ТВП и факторами риска инфицирования энтеробактериями, продуцирующими БЛРС, рекомендуется комбинация карбапенема (имипенем, меропенем, эртапенем) с макролидом (антибиотикотерапия выбора) или респираторным фторхинолоном (альтернатива).

Распространенность БЛРС-продуцирующих энтеробактерий у пациентов с ВП варьируется в разных странах [82–84]. Частота выявления данной группы возбудителей при ТВП в РФ неизвестна. Однако, учитывая рост в популяции доли лиц старческого возраста со множественными сопутствующими заболеваниями, частыми госпитализациями и применением АБП, актуальность данной проблемы может значительно возрасти в ближайшие годы. Карбапенемы обладают высокой активностью в отношении БЛРС-продуцирующих энтеробактерий и являются препаратами выбора при наличии факторов риска инфицирования данными возбудителями. Последние для лиц с ВП окончательно не установлены, при инфекциях другой локализации к ним, в частности, относят недавнюю госпитализацию и применение системных АБП (в предшествующие 3 мес.), старческий возраст, наличие сахарного диабета, инфекцию в анамнезе, вызванную БЛРС-продуцирующими энтеробактериями [85, 86].

В последние годы появилась концепция объединения «проблемных» возбудителей ТВП в единую группу (*P. aeruginosa*, БЛРС-продуцирующие энтеробактерии

и MRSA, англоязычная аббревиатура PES). Это обусловлено наличием многих общих факторов риска инфицирования данными патогенами (например, недавняя госпитализация и системная АБТ, пребывание в домах престарелых/учреждениях длительного ухода) [87, 88]. Оценка риска выявления любого из микроорганизмов этой группы свидетельствует о необходимости назначения отличных от стандартных режимов АБТ. Так, при выявлении у пациента с ТВП одновременно факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, БЛРС-продуцирующих энтеробактерий и MRSA оптимальной стратегией будет являться комбинация карбапенема с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем) с макролидом и линезолидом.

При наличии аллергических реакций немедленного типа на любой β -лактам их назначение противопоказано, предпочтение нужно отдавать АБП с другой химической структурой. Например, может быть назначен РХ (мокси- или левофлоксацин) в комбинации с линезолидом или ванкомицином. Однако оптимальные режимы АБТ для таких пациентов не определены. При другом типе аллергических реакций на пенициллины с осторожностью могут назначаться цефалоспорины и карбапенемы.

Всем пациентам с ТВП при подтвержденном гриппе или наличии клинических/эпидемиологических данных, предполагающих вероятное инфицирование вирусами гриппа, в дополнение к АБТ рекомендуется назначение ингибиторов нейраминидазы (осельтамивир, занамивир).

Вирусы гриппа имеют существенное клиническое значение при ТВП, особенно в период подъема заболеваемости/эпидемии в конкретном регионе. Ряд наблюдательных исследований свидетельствует об улучшении прогноза у госпитализированных пациентов с подтвержденным гриппом при назначении осельтамивира [89, 90]. Раннее начало терапии (в течение 2 дней с момента появления симптомов или госпитализации) может быть более эффективным, однако преимущества сохраняются и при более позднем начале лечения (4–5 дней после появления симптомов) [89, 91, 92]. Ингибиторы нейраминидазы могут назначаться эмпирически пациентам с ТВП в критическом состоянии, в период сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе [16, 19]. При эмпирическом назначении противовирусную терапию целесообразно отменить в случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на вирусы гриппа методом ПЦР. У пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать осельтамивиру.

Инфицирование вирусом гриппа оказывает влияние на структуру бактериальных возбудителей ТВП в случае коинфекции или суперинфекции. Наиболее частыми возбудителями ВП при гриппе помимо самого вируса являются *S. pneumoniae*, *S. aureus* (в т. ч. MRSA), *H. influenzae* [6, 19, 93, 94]. Предпочтение в данном слу-

чае следует отдавать цефтаролина фосамилу или ИЗП. Цефтаролина фосамил активен *in vitro* в отношении как метициллин-чувствительных золотистых стафилококков (MSSA), так и большинства изолятов MRSA [78]; по данным метаанализа РКИ при пневмонии, вызванной MSSA, по клинической эффективности препарат превосходил цефтриаксон [95].

Антимикробная терапия ТВП, вызванной другими респираторными вирусами, в настоящее время не разработана. Лечение пневмонии, ассоциированной с COVID-19, не рассматривается в данном обзоре и регламентируется отдельными клиническими рекомендациями [52].

Всем пациентам с ТВП через 48 ч после начала лечения рекомендуется оценка эффективности и безопасности, а также пересмотр стартового режима АБТ с возможной его деэскалацией.

Основными критериями эффективности АБТ в ранние сроки являются снижение температуры и основных клинических симптомов и признаков ВП, ОДН, других проявлений полиорганной дисфункции. Если у пациента сохраняется системная воспалительная реакция, прогрессируют симптомы и признаки ВП или развиваются осложнения, АБТ следует расценивать как неэффективную [33, 34, 96]. В этом случае, а также при появлении нежелательных лекарственных реакций, требующих отмены АБП, необходимо пересмотреть тактику лечения.

При неэффективности АБТ на втором этапе необходимо провести обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ВП и проанализировать результаты доступных к этому моменту микробиологических исследований. При наличии результатов данных исследований целесообразно рассмотреть деэскалацию АБТ с назначением препаратов, обладающих наиболее высокой активностью в отношении выделенного возбудителя и документированной эффективностью в клинических исследованиях [16, 97].

В исследованиях пациентов ОРИТ с тяжелыми инфекциями деэскалация являлась эффективной и безопасной стратегией, использование которой сопровождалось сокращением длительности госпитализации, продолжительности АБТ и частоты АБ-ассоциированных осложнений [98, 99].

Всем пациентам с ТВП рекомендуется перевод с в/в на пероральный прием АБП при достижении критериев клинической стабильности (должны присутствовать все нижеперечисленные):

- снижение температуры тела до субфебрильной (< 37,8°C) при двух измерениях с интервалом 8 ч;
- отсутствие нарушений сознания;
- частота дыхания < 24/мин;
- частота сердечных сокращений < 100/мин;
- систолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст.;

- $SpO_2 > 90\%$ или парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) > 60 мм рт. ст.;
- отсутствие нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте.

Цель ступенчатой антибиотикотерапии заключается в уменьшении длительности парентеральной АБТ ВП, что обеспечивает сокращение сроков пребывания пациента в стационаре и риска осложнений, уменьшение стоимости лечения при сохранении высокой клинической эффективности. Оптимальным вариантом ступенчатой АБТ является последовательное использование двух лекарственных форм (для в/в введения и приема внутрь) одного и того же АБП; возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам [96].

Продолжительность АБТ ТВП определяется индивидуально; при решении вопроса об отмене АБП при ТВП рекомендуется руководствоваться критериями достаточности АБТ (должны присутствовать все):

- стойкое снижение температуры тела $< 37,2^\circ\text{C}$ в течение не менее 48 ч;
- частота дыхания < 20 /мин (у пациентов без хронической ДН);
- отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией);
- количество лейкоцитов в крови $< 10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $< 80\%$, юных форм $< 6\%$.

Продолжительность АБТ ТВП зависит от множества факторов, включая этиологию, сопутствующие заболевания, возраст, наличие осложнений, сроки ответа на стартовый режим АБТ и др. [49, 97].

Метаанализы, оценивавшие исходы лечения ВП относительно коротким (< 6 дней) и более длительным (> 7 дней) курсом АБТ, не выявили различий между группами с точки зрения клинической эффективности, в т. ч. среди субпопуляции больных с ТВП [100, 101]. При этом у пациентов с ВП, не достигавших критериев клинической стабильности к 5-му дню АБТ, наблюдалась более высокая летальность [102, 103].

По мнению экспертов, для большинства больных ТВП достаточным является 7-дневный курс АБТ. Более длительные курсы (до 10–14 дней и более) можно использовать при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных очагов инфекции, стафилококковой бактериемии, инфицировании *P. aeruginosa* [16, 49, 97]. Длительность применения противовирусных препаратов (осельтамивир, занамивир) при ТВП обычно составляет 5–10 дней [16, 19].

Несмотря на эмпирический выбор АБП для стартовой терапии, при ТВП должны быть предприняты максимальные усилия, направленные на установление этиологии заболевания с последующей деэскалацией АБТ с включением в режимы препаратов, наиболее активных в отношении выявленного возбудителя. Рекомендации по выбору АБП в случае выявления конкретного возбудителя ТВП представлены в табл. 4.

Респираторная поддержка при тяжелой внебольничной пневмонии

Среди пациентов с ТВП, госпитализированных в ОРИТ, потребность в проведении ИВЛ составляет от 25 до 67 %, неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) — от 56 до 63 % [12–14, 104, 105]. Для прогноза потребности в респираторной поддержке у пациентов с ВП рекомендовано использовать шкалу SMART-COP. По данным когортного исследования, оценка по шкале SMART-COP 5 баллов и более прогнозирует необходимость респираторной и/или катехоламиновой поддержки у 92 % пациентов с ВП [63].

Целевым значением SpO_2 при проведении респираторной поддержки является 92–96 % и PaO_2 65–80 мм рт. ст. (для пациентов с ХОБЛ и другими хроническими респираторными заболеваниями — SpO_2 88–92 % и PaO_2 55–80 мм рт. ст.).

В многоцентровом РКИ, сравнивавшем целевое значение PaO_2 55–70 мм рт. ст. (SpO_2 88–92 %) с PaO_2 90–105 мм рт. ст. ($SpO_2 >$ или $= 96\%$) у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) (преимущественно, первичным), использование более низкой цели по оксигенации было ассоциировано с повышенной летальностью [106].

Пациентам с ВП и $SpO_2 < 90\%$ или $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. рекомендовано проведение стандартной кислородотерапии в качестве терапии первой линии [107]. Абсолютно необходимым условием для проведения кислородотерапии является сохранение проходимости дыхательных путей. Оксигенотерапия не должна использоваться вместо респираторной поддержки, если имеются показания к применению последней.

При изолированной гипоксемии интубация трахеи и проведение ИВЛ не рекомендуются. Известно, что изолированная гипоксемия не является синонимом гипоксии и обычно поддается компенсации при помощи оксигенотерапии [108, 109].

К показаниям для перевода на ИВЛ относят повышенную работу дыхания, признаками которой являются не столько тахипноэ, сколько вовлечение вспомогательных дыхательных мышц (прежде всего, мышц шеи — грудино-ключично-сосцевидной и лестничных), а также усталость пациента. Более сложным (и более точным) параметром является оценка градиента пищевода или плеврального давления.

У пациентов с ТВП и гипоксемией и/или видимой работой дыхания на фоне стандартной кислородотерапии рекомендовано применение высокопоточной назальной оксигенации (ВПО) или НИВЛ. В основе клинической эффективности ВПО лежит возможность создания высокой скорости потока газа (до 60 л/мин) [110]. Важно, что положительные респираторные эффекты высокой скорости потока газа не сопровождаются ухудшением кардиогемодинамики.

Таблица 4. Российские и международные рекомендации по этиотропной терапии ТВП [33, 34, 49, 76]**Table 4.** Russian and international recommendations on pathogen-specific antimicrobial therapy in patients with severe community-acquired pneumonia [33, 34, 49, 76]

Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>S. pneumoniae</i> пенициллин-чувствительные штаммы ¹	Пенициллины: <i>Ампициллин, Амоксициллин/клавуланат</i> (при недоступности ампициллина)	Цефалоспорины: <i>Цефотаксим, Цефтриаксон, Цефтаролин</i> Хинолоны: <i>Левифлоксацин, Моксифлоксацин</i> Линезолид
<i>S. pneumoniae</i> пенициллинорезистентные штаммы ²	Цефалоспорины: <i>Цефтаролин</i> Хинолоны: <i>Моксифлоксацин</i> Линезолид	Цефалоспорины: <i>Цефотаксим</i> ³ , <i>Цефтриаксон</i> ³ Карбапенемы: <i>Имипенем, Меропенем, Эртапенем</i> Хинолоны: <i>Левифлоксацин</i>
<i>C. pneumoniae</i> , <i>C. psittaci</i>	Доксициклин	Хинолоны: <i>Левифлоксацин, Моксифлоксацин</i> Макролиды: <i>Азитромицин, Кларитромицин</i>
<i>H. influenzae</i>	Пенициллины: <i>Ампициллин/сульбактам, Амоксициллин/клавуланат</i> Цефалоспорины: <i>Цефепим, Цефотаксим, Цефтаролин, Цефтриаксон</i> Хинолоны: <i>Левифлоксацин, Моксифлоксацин, Ципрофлоксацин</i>	Карбапенемы: <i>Эртапенем</i>
<i>S. aureus</i> метициллин-чувствительные штаммы	Пенициллины: <i>Оксациллин</i> Цефалоспорины: <i>Цефазолин, Цефтаролин</i>	Линезолид Пенициллины: <i>Ампициллин/сульбактам, Амоксициллин/клавуланат</i> Хинолоны: <i>Левифлоксацин, Моксифлоксацин</i>
<i>S. aureus</i> метициллино-резистентные штаммы	Линезолид	Ванкомицин ⁴ Цефтаролин
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин ± Рифампицин Азитромицин ± Рифампицин	Доксициклин ± Рифампицин
<i>Enterobacterales</i> (БЛРС-)	Цефалоспорины: <i>Цефепим, Цефотаксим, Цефтаролин, Цефтриаксон</i>	Карбапенемы: <i>Имипенем, Меропенем, Эртапенем</i> Хинолоны ⁵ : <i>Левифлоксацин, Моксифлоксацин, Ципрофлоксацин</i>
<i>Enterobacterales</i> (БЛРС+)	Карбапенемы: <i>Имипенем, Меропенем, Эртапенем</i>	Цефтазидим/авибактам ⁶
<i>P. aeruginosa</i> ⁷	Цефалоспорины: <i>Цефепим, Цефтазидим</i> Карбапенемы: <i>Имипенем, Меропенем</i> Пиперациллин/тазобактам Ципрофлоксацин Цефтолозан/тазобактам ⁶ ± Амикацин	
<i>C. burnetii</i>	Доксициклин	Респираторные хинолоны: <i>Левифлоксацин, Моксифлоксацин</i>

¹ Рекомендовано проводить скрининг чувствительности *S. pneumoniae* к бензилпенициллину (диск 1 мкг оксациллина или определение МПК бензилпенициллина); в случае чувствительности к бензилпенициллину изолят рассматривается как чувствительный ко всем антипневмококковым β-лактамам; в случае резистентности необходимо определение МПК каждого АБП.

² Выбор оптимальной терапии целесообразно проводить с учетом определения МПК каждого конкретного β-лактама.

³ Цефотаксим должен назначаться в дозе не менее 6 г/сут, цефтриаксон — 4 г/сут.

⁴ Эффективность ванкомицина документирована в случае MRSA с МПК ≤ 1 мкг/мл; при МПК 1,5 или 2 мкг/мл обосновано увеличение суточной дозы или назначение других АБП.

⁵ Только при подтвержденной чувствительности возбудителя.

⁶ По данному показанию не зарегистрирован, назначается только при отсутствии терапевтических альтернатив.

⁷ Надежных режимов АБТ *P. aeruginosa* не существует, необходимо ориентироваться на результаты определения чувствительности возбудителя в конкретной клинической ситуации.

Рандомизированное контролируемое исследование FLORALI, в которое были включены пациенты с ВП (> 60 %), госпитальной пневмонией и пневмонией при иммуносупрессии и исходным индексом $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к содержанию кислорода во вдыхаемой смеси) около 150 мм рт. ст., продемонстрировало уменьшение частоты интубации трахеи и увеличение выживаемости в группе ВПО по сравнению со стандартной оксигенотерапией и оксигенотерапией с сеансами НИВЛ [111].

НИВЛ по сравнению с ВПО может в большей степени улучшать оксигенацию и снижать инспираторное усилие, особенно у пациентов с более тяжелой гипоксемией и с более высокой работой дыхания [112]. НИВЛ также приводит к снижению нагрузки на дыхательную мускулатуру, основным компонентом для снижения работы дыхания при НИВЛ является положительное давление на вдохе [113]. В РКИ у больных с ТВП применение НВЛ в режиме «Continuous Positive Airway Pressure» значимо улучшало оксигенацию артериальной крови по сравнению со стандартной кислородотерапией [114] и приводило к снижению потребности в интубации трахеи и ИВЛ [115].

В метаанализе, включавшем 25 исследований с участием 3804 пациентов с гипоксемической ОДН (преимущественно ВП), использование НИВЛ с помощью шлемов (отношение риска [ОР] 0,26) и лицевых масок (ОР 0,76) было ассоциировано с более низким риском интубации трахеи и госпитальной летальности по сравнению со стандартной кислородотерапией [116].

При применении НИВЛ у пациентов с ТВП рекомендован мониторинг выдыхаемого дыхательного объема (ДО) и инспираторного усилия; цель — ДО < 10 мл/кг идеальной массы тела (ИМТ) и снижение амплитуды видимых экскурсий грудной клетки. В анализе РКИ и обсервационном исследовании продемонстрировано, что ДО > 10 мл/кг ИМТ являлся независимым предиктором неблагоприятного исхода [117, 118].

При проведении НИВЛ у пациентов с тяжелыми формами ВП нередко используется слишком высокое давление на вдохе, что приводит к повышению транспульмонального давления — разницы между конечно-инспираторным давлением и плевральным давлением на вдохе, что может привести к чрезмерному перерастяжению альвеол в негравитационно-зависимых зонах легких и увеличению альвеолярного мертвого пространства [119].

Пациентам с ТВП, гипоксемией и индексом $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ мм рт. ст. при проведении ИВЛ показана вентиляция в положении лежа на животе в течение не менее 16 ч в сутки. Применение ИВЛ в прон-позиции в многоцентровом РКИ у интубированных пациентов с ОРДС преимущественно вследствие ВП и индексом $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ мм рт. ст. привело к снижению 90-дневной летальности с 41 до 23,6 % [120]. Метаанализ исследований подтвердил полученные результаты [121]. ИВЛ

в положении на здоровом боку у пациентов с односторонней пневмонией может приводить к улучшению оксигенации [122].

Данные об эффективности применения прон-позиции у неинтубированных пациентов ограничены. В ретроспективном исследовании применение самостоятельной прон-позиции у неинтубированных пациентов с ВП на фоне оксигенотерапии или НИВЛ приводило к улучшению оксигенации и позволило избежать интубации трахеи у 13 из 15 больных с исходным индексом $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ около 100 мм рт. ст. [123].

У пациентов с ТВП показаниями для интубации трахеи являются: гипоксемия ($\text{SpO}_2 < 92$ %), несмотря на высокопоточную оксигенотерапию или НИВЛ в положении лежа на животе с FiO_2 100 %, нарастание видимой экскурсии грудной клетки и/или участие вспомогательных дыхательных мышц, несмотря на ВПО или НИВЛ в положении лежа на животе с FiO_2 100 %, возбуждение или угнетение сознания, остановка дыхания, нестабильная гемодинамика. Показаниями для интубации трахеи и проведения ИВЛ при гипоксемической ОДН является не только и не столько гипоксемия, а целый комплекс нарушений, ассоциированных с полиорганной недостаточностью, сепсисом и полинейромиопатией критических состояний [108, 124]: нарушения сознания, нестабильная гемодинамика, шок, усталость дыхательной мускулатуры [125–127], диафрагмальная дисфункция [128], нарушение работы голосовых связок и/или нарушение откашливания мокроты [129], выраженные нарушения биомеханики дыхания — диффузное снижение податливости легочной ткани (большой объем поражения легочной ткани) и/или грудной стенки и/или увеличение сопротивления дыхательных путей [130, 131].

При прогрессировании пневмонии с развитием ОРДС пациентам показана инвазивная вентиляция легких вследствие выраженных нарушений биомеханики дыхания с использованием малых ДО (около 6 мл/кг ИМТ) [132–134] и минимально достаточным уровнем положительного давления в конце выдоха (РЕЕР), который приводит к улучшению оксигенации и не вызывает перерастяжения уже открытых альвеол [135]. Пациентам с ТВП при проведении ИВЛ рекомендовано применение «умеренного» уровня РЕЕР с его пошаговым увеличением в пределах 5–8–10 см вод. ст. Легкие при ВП (как и при первичном повреждении легких) малорекрутабельны, что обуславливает небольшой положительный эффект на оксигенацию от применения высоких давлений (в том числе РЕЕР) и высокий риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких и острого легочного сердца [131, 136]. Многоцентровое РКИ ART продемонстрировало более высокую летальность в группе применения маневров рекрутирования альвеол и высокого РЕЕР (около 16 см вод. ст.) у пациентов с малорекрутабельными легкими вследствие ОРДС первичного генеза (пневмония, аспирация, ушиб легких) [137].

Пациентам с ТВП и сочетанием ОРДС тяжелой степени, малорекрутабельных легких и острого легочного сердца (или высокого риска острого легочного сердца) в первые 7 суток от начала развития ОРДС следует рассмотреть вопрос об инициации экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

В многоцентровом РКИ EOLIA раннее (в первые 7 суток ИВЛ) применение ЭКМО у пациентов с ВП (бактериальной и вирусной) привело к снижению 60-дневной летальности (46 vs 35 %) и высокой частоте перехода на ЭКМО (28 %) в группе контроля [138]. ЭКМО в исследовании EOLIA применяли по следующим показаниям:

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ мм рт. ст. более 3 ч или $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ мм рт. ст. более 6 ч;
- рН (водородный показатель) $< 7,25$ или PaCO_2 (парциальное давление кислорода в артериальной крови) > 60 мм рт. ст. более 6 ч.

На фоне проведения ЭКМО следует снизить ДО до сверхмалого (3–6 мл/кг ИМТ), частоту дыханий до 10–14 в мин, но оставить «умеренный» уровень РЕЕР для предотвращения коллапса альвеол и недопущения их перерастяжения [139].

На основании патофизиологии ОДН и данных доказательных исследований можно представить следующую схему лечения гипоксемической ОДН при ВП (рис. 1).

Адьювантная терапия

В качестве адьювантной терапии при ТВП в тех случаях, когда адекватная гидратация и применение вазопрессоров не позволяют достичь гемодинамической стабильности, рекомендованы гидрокортизон в дозе 200–300 мг/сут [140, 141], а также парентеральные антикоагулянты [142] для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Профилактика

Наиболее эффективными средствами профилактики ВП в настоящее время являются пневмококковые и гриппозные вакцины. С целью специфической профилактики пневмококковых инфекций, в т. ч. пневмококковой ВП у взрослых, используют вакцины двух типов: 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина и 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина [143–145]. В будущем станут доступны 15-валентная [146] и 20-валентная пневмококковые конъюгированные вакцины [147].

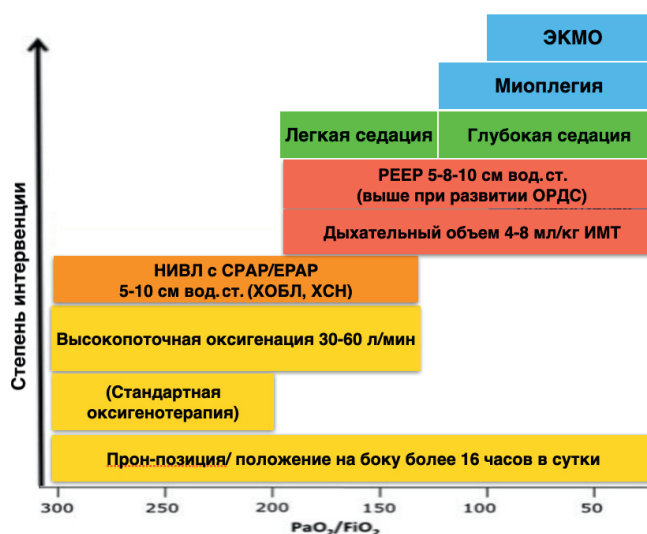


Рис. 1. Респираторная терапия гипоксемической ОДН при тяжелой внебольничной пневмонии

Fig. 1. Respiratory therapy in hypoxemic acute respiratory failure in severe community-acquired pneumonia
X-axis — $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$; Y-axis — degree of intervention.

Заключение

Принимая во внимание высокую медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы, Федерация анестезиологов и реаниматологов России выступила с инициативой о разработке новых клинических рекомендаций по ТВП. В предложенном вашему вниманию обзоре приведены современные данные об эпидемиологии, этиологии, способах диагностики, лечения и профилактики ТВП, которые предполагается включить в обновляемый документ.

Целевой аудиторией новых рекомендаций должны стать прежде всего анестезиологи-реаниматологи, также они будут полезны для терапевтов, пульмонологов, клинических фармакологов и бактериологов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, обосновании научной значимости, проверке и утверждении текста статьи.

ORCID авторов

Авдеев С.Н. — 0000-0002-5999-2150
Белоцерковский Б.З. — 0000-0002-5758-5703
Дехнич А.В. — 0000-0001-6897-5486
Зайцев А.А. — 0000-0002-0934-7313
Козлов Р.С. — 0000-0001-8728-1113
Проценко Д.Н. — 0000-0002-5166-3280

Литература/References

- [1] *Cilloniz C., Dominedo C., Garcia-Vidal C., Torres A.* Community-acquired pneumonia as an emergency condition. *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24(6): 531–39. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000550
- [2] *Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др.* Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы, часть III. Москва, 2020. — 140 с. [*Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., et al.* The incidence of the adult population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life. Statistical materials, part III. Moscow, 2020. 140 pp. (In Russ)]
- [3] О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с. Доступно по адресу: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266. [Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020. State report. Available at: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266. (In Russ)]
- [4] Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP): technical consensus statement. Geneva: World Health Organization; 2009. Available from: https://www.unicef.org/media/files/GAPP3_web.pdf.
- [5] Статистические материалы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Форма 2). Москва, 2019. [Statistical materials of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare (Form 2). Moscow, 2019. (In Russ)]
- [6] *Mandell L.M., Wunderink R.G., Anzueto A., et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(Suppl 2): S27–72. DOI: 10.1086/511159
- [7] *Ewig S., Woodhead M., Torres A.* Towards a sensible comprehension of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2011; 37: 214–23. DOI: 10.1007/s00134-010-2077-0
- [8] *Marti C., Garin N., Grosgrin O., et al.* Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2012; 16(4): R141. DOI: 10.1186/cc11447
- [9] *Chalmers J.D., Mandal P., Singanayagam A., et al.* Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1409–20. DOI: 10.1007/s00134-011-2261-x
- [10] *Jain S., Self W.H., Wunderink R.G., et al.* Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med.* 2015; 373: 415–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1500245
- [11] *Ito A., Ishida T., Tokumasu H., et al.* Prognostic factors in hospitalized community-acquired pneumonia: a retrospective study of a prospective observational cohort. *BMC Pulm Med.* 2017; 17(1): 78. DOI: 10.1186/s12890-017-0424-4
- [12] *Walden A.P., Clarke G.M., McKechnie S., et al.* Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Crit Care.* 2014; 18(2): R58. DOI: 10.1186/cc13812
- [13] *Vallés J., Diaz E., Martín-Loeches I., et al.* Evolution over a 15-year period of the clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Med Intensiva* 2016; 40(4): 238–45. DOI: 10.1016/j.medin.2015.07.005
- [14] *Espinoza R., Lapa e Silva J.R., Bergmann A.* Factors associated with mortality in severe community-acquired pneumonia: A multicenter cohort study. *J Crit Care* 2019; 50: 82–6. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.024
- [15] *Woodhead M., Welch C.A., Harrison D.A., et al.* Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care.* 2006; 10(Suppl 2): S1. DOI: 10.1186/cc4927
- [16] *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др.* Российское респираторное общество (РРО) «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии» (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология. 2014; 14(4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48 [*Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., et al.* Russian Respiratory Society Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Pulmonologiya.* 2014;(4): 13–48. (In Russ)]
- [17] *Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., et al.* 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
- [18] *Johansson N., Kalin M., Tiveljung-Lindell A., et al.* Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(2): 202–9. DOI: 10.1086/648678
- [19] *Athlin S., Lidman C., Lundqvist A., et al.* Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infect Dis (Lond).* 2018; 50(4): 247–72. DOI: 10.1080/23744235.2017.1399316
- [20] *Захаренков И.А., Рачина С.А., Дехнич Н.Н. и др.* Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового

- исследования. Терапевтический архив. 2020; 92(1): 36–42. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000491 [Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Dekhnich N.N., et al. Etiology of severe community-acquired pneumonia in adults: results of the first Russian multicenter study. Therapeutic Archive. 2020; 92(1): 36–42. (In Russ)]
- [21] Pavia A.T. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia? What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? Infect Dis Clin North Am. 2013; 27(1): 157–75. DOI: 10.1016/j.idc.2012.11.007
- [22] Choi S.H., Hong S.B., Ko G.B., et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 186(4): 325–32. DOI: 10.1164/rccm.20112-2240OC
- [23] Bjarnason A., Westin J., Lindh M., et al. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study. Open Forum Infect Dis. 2018; 5(2): ofy010. DOI: 10.1093/ofid/ofy010
- [24] Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах г. Смоленска. Пульмонология 2011; 1: 5–18. DOI: 10.18093/0869-1089-2011-0-1-5-18 [Rachina S.A., Kozlov R.S., Shal E.P., et al. A spectrum of causative bacterial pathogens in community-acquired pneumonia in multidisciplinary hospitals of Smolensk. Pulmonologiya. 2011; (1): 5–18. (In Russ)]
- [25] Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax. 2012; 67(1): 71–9. DOI: 10.1136/thx.2009.129502
- [26] Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Шеенков Н.В. и др. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. Методические указания МУК 4.2.3115-13. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Москва, 2013. [Yezhlova E.B., Demina Yu.V., Sheenkov N.V., et al. Laboratory diagnosis of community-acquired pneumonia. Guidelines MUK 4.2.3115-13. Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare. Moscow, 2013. (In Russ)]
- [27] Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В. и др. AMRmap — система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клин микробиол антимикроб химиотер. 2021; 23(2): 117–23. DOI: 10.36488/cmasc.2021.2.117–23 [Kuzmenkov A. Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., et al. AMRmap — antibiotic resistance surveillance system in Russia. Clin Microbiol Antimicrob Chemother. 2021; 23(2): 117–23. (In Russ)]
- [28] Иванчик Н.И., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПЕГАС 2014–2017». Клин микробиол антимикроб химиотер. 2019; 21(3): 230–7. DOI: 10.36488/cmasc.2019.3.230-237 [Ivanchik N.V., Chagaryan A.N., Sukhorukova M.V., et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia; the results of multicenter epidemiological study "PEHASus 2014–2017". Clin Microbiol Antimicrob Chemother. 2019; 21(3): 230–37. (In Russ)]
- [29] Woodhead M., Blasi F., Ewig S. and the ERS/ESCMID Task Force. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect. 2011; 17(Suppl. 6): 1–24. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03602.x
- [30] Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ, 2010. [Kozlov R.S. Pneumococci: past, present and future. Smolensk. IACMAC, 2010. (In Russ)]
- [31] Thomas R., Ferguson J., Coombs G., et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: a clinical audit. Respirology. 2011; 16(6): 926–31. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.01965.x
- [32] Li H.T., Zhang T.T., Huang J., et al. Factors associated with the outcome of life-threatening necrotizing pneumonia due to community-acquired *Staphylococcus aureus* in adult and adolescent patients. Respiration 2011; 81(6): 448–60. DOI: 10.1159/000319557
- [33] Синопальников А.И., Фесенко О.В. Внебольничная пневмония у взрослых. В кн.: Респираторная медицина. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. Т. 2. С. 29–67. [Sinopalnikov A.I., Fesenko O.V. Community-acquired pneumonia in adults. In: Respiratory Medicine, 2nd ed. Ed. by Chuchalin A.G. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. V. 2. P. 29–67. (In Russ)]
- [34] Рачина С.А., Синопальников А.И. Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей. В кн.: Основы внутренней медицины. Ред. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, И.В. Маев и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «МИА», 2020. Т. 1. С. 145–69. [Rachina S.A., Sinopalnikov A.I. Lower respiratory tract infections. In: Fundamentals of Internal Medicine. Ed. V.S. Moiseev, Zh.D. Kobalava, I.V. Maev, et al. 2 ed., revised. and add. M: LLC «MIA», 2020. V. 1. 145–69 pp. (In Russ)]
- [35] Bewick T., Greenwood S., Lim W.S. What is the role of pulse oximetry in the assessment of patients with community-acquired pneumonia in primary care? Prim Care Respir J. 2010; 19(4): 378–82. DOI: 10.4104/pcrj.2010.00049
- [36] Blot S.I., Rodriguez A., Sole-Violan J., et al. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. Crit Care Med. 2007; 35(11): 2509–14. DOI: 10.1097/01.CCM.0000287587.43801.9C
- [37] Rhodes A., Evans L., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017; 43(3): 304–77. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
- [38] Howell M.D., Donnino M., Clardy P., et al. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. Intensive Care Med. 2007; 33(11): 1892–99. DOI: 10.1007/s00134-007-0680-5
- [39] Zhou H., Lan T., Guo S. Prognostic Prediction Value of qSOFA, SOFA, and Admission Lactate in Septic Patients with Community-Acquired Pneumonia in Emergency Department. Emerg Med Int. 2020; 2020: 7979353. DOI: 10.1155/2020/7979353
- [40] Tamayose M., Fujita J., Parrott G., et al. Correlations between extent of X-ray infiltration and levels of serum C-reactive protein in adult non-severe community-acquired pneumonia. J Infect Chemother. 2015; 21(6): 456–63. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.02.009
- [41] Schuetz P., Litke A., Albrich W.C., et al. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions

- in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2013; 26(2): 159–67. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32835d0bec
- [42] *Nouvenne A., Ticinesi A., Folesani G., et al.* The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: retrospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2016; 16: 16. DOI: 10.1186/s12877-016-0192-7
- [43] *Nseir W., Farah R., Mograbi J., et al.* Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *J Crit Care.* 2013; 28(3): 291–5. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.09.012
- [44] *Hedlund J., Hansson L.O.* Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection.* 2000; 28(2): 68–73. DOI: 10.1007/s150100050049
- [45] *Johansson N., Kalin M., Backman-Johansson C., et al.* Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia — correlation with aetiology and severity. *Scand J Infect Dis.* 2014; 46(11): 787–91. DOI: 10.3109/00365548.2014.945955
- [46] *Schuetz P., Wirz Y., Sager R., et al.* Procalcitonin to Initiate or Discontinue Antibiotics in Acute Respiratory Tract Infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10(10): CD007498. DOI: 10.1002/14651858CD007498.pub3
- [47] *de Jong E., van Oers J.A., Beishuizen A., et al.* Efficacy and Safety of Procalcitonin Guidance in Reducing the Duration of Antibiotic Treatment in Critically Ill Patients: A Randomised, Controlled, Open-Label Trial. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(7): 819–27. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0
- [48] *Menendez R., Martinez R., Reyes S., et al.* Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009; 64(7): 587–91. DOI: 10.1136/thx.2008.105312
- [49] *Sligl W.I., Marrie T.J.* Severe Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Clin.* 2013; 29(3): 563–1. DOI: 10.1016/j.ccc.2013.03.009
- [50] *Рачина С.А., Иванчик Н.В., Козлов Р.С.* Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых. *Практическая пульмонология.* 2016; 4: 40–7. [*Rachina S.A., Ivanchik N.V., Kozlov R.S.* Microbiology Diagnostics of Community-acquired Pneumonia in Adults. *Practical pulmonology.* 2016; 4:40–7. (In Russ)]
- [51] *Campbell S.G., Marrie T.J., Anstey R., et al.* The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest.* 2003; 123(4): 1142–50. DOI: 10.1378/chest.123.4.1142
- [52] Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.2021). [Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 11 (05/07/2021). (In Russ)]
- [53] *Dunn J.J., Ginocchio C.C.* Can newly developed, rapid immunochromatographic antigen detection tests be reliably used for the laboratory diagnosis of influenza virus infections? *J Clin Microbiol.* 2015; 53(6): 1790–6. DOI: 10.1128/JCM.02739-14
- [54] *Claessens Y.E., Debray M.P., Tubach F., et al.* Early chest computed tomography scan to assist diagnosis and guide treatment decision for suspected community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(8): 974–82. DOI: 10.1164/rccm.201501-0017OC
- [55] *Hayden G.E., Wrenn K.W.* Chest radiograph vs. computed tomography scan in the evaluation for pneumonia. *J Emerg Med.* 2009; 36(3): 266–70. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.11.042
- [56] *Chavez M.A., Shams N., Ellington L.E., et al.* Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2014; 15(1): 50. DOI: 10.1186/1465-9921-15-50
- [57] *Ye X., Xiao H., Chen B., et al.* Accuracy of lung ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of adult community-acquired pneumonia: review of the literature and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0130066. DOI: 10.1371/journal.pone.0130066
- [58] *Петров А.А., Сафарова А.Ф., Рачина С.А. и др.* Ультразвуковое исследование легких: методика выполнения и перспективы в диагностике нозокомиальной пневмонии. *Практическая пульмонология* 2018; 3: 44–51. [*Petrov A.A., Safarova A.F., Rachina S.A., et al.* Ultrasound examination of the lungs: methodology and practical issues in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Practical Pulmonology.* 2018; 3: 44–51. (In Russ)]
- [59] *Ефимова В.П., Рачина С.А., Вацик М.В. и др.* Методика ультразвукового исследования легких: внедрение в клиническую практику в условиях многопрофильного стационара в книге: Премия города Москвы в области медицины. Под ред. Хрипуна А.И. М., 2019: 66–7. [*Efimova V.P., Rachina S.A., Vatsik M.V., et al.* Pulmonary ultrasound examination technique: introduction into clinical practice in a multidisciplinary hospital. Ed. by Khripun A.I. M., 2019: 66–7. (In Russ)]
- [60] *Lichtenstein D.A.* BLUE-Protocol and FALLS-Protocol: Two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest.* 2015; 147(6): 1659–70. DOI: 10.1378/chest.14-1313
- [61] *Restrepo M.I., Mortensen E.M., Rello J., et al.* Late Admission to the ICU in Patients With Community-Acquired Pneumonia Is Associated With Higher Mortality. *Chest.* 2010; 137(3): 552–7. DOI: 10.1378/chest.09-1547
- [62] *Salih W., Schembri S., Chalmers J.D.* Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. *Eur Respir J.* 2014; 43(3): 842–51. DOI: 10.1183/09031936.00089513
- [63] *Charles P.G.P., Wolfe R., Whitby M., et al.* SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(3): 375–84. DOI: 10.1086/589754
- [64] *Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W., et al.* Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004; 164(6): 637–44. DOI: 10.1001/archinte.164.6.637
- [65] *Lee J.S., Giesler D.L., Gellad W.F., et al.* Antibiotic therapy for adults hospitalized with community-acquired pneumonia:

- a systematic review. *JAMA* 2016; 315(6): 593–602. DOI: 10.1001/jama.2016.0115
- [66] Daniel P., Rodrigo C., McKeever T.M., et al. Time to first antibiotic and mortality in adults hospitalised with community-acquired pneumonia: a matched-propensity analysis. *Thorax*. 2016; 71(6): 568–70. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207513
- [67] Sligl W.I., Hoang H., Eurich D.T., et al. Macrolide use in the treatment of critically ill patients with pneumonia: incidence, correlates, timing and outcomes. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2013; 24(4): e107–12. DOI: 10.1155/2013/652512
- [68] Wiersinga W.J., Bonten M.J., Boersma W.G., et al. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). *The Netherlands Journal of Medicine* 2018; 76(1): 4–13.
- [69] Liu V.X., Fielding-Singh V., Greene J.D., et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196(7): 856–63. DOI: 10.1164/rccm.201609-1848OC
- [70] Rodríguez A., Mendia A., Sirvent J.M., et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med*. 2007; 35(6): 1493–8. DOI: 10.1097/01.CCM.0000266755.75844.05
- [71] Gattarello S., Borgatta B., Sole-Violan J., et al. Zaragoza pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000–2013). *Chest*. 2014; 146(1): 22–31. DOI: 10.1378/chest.13-1531
- [72] De la Calle C., Ternavasio-de la Vega H.G., Morata L., et al. Effectiveness of combination therapy versus monotherapy with a third-generation cephalosporin in bacteraemic pneumococcal pneumonia: a propensity score analysis. *J Infection*. 2018; 76(4): 342–7. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.01.003
- [73] Gattarello S., Lagunes L., Vidaur L., et al. Improvement of antibiotic therapy and ICU survival in severe non-pneumococcal community-acquired pneumonia: a matched case-control study. *Crit Care*. 2015; 19(1): 335. DOI: 10.1186/s13054-015-1051-1
- [74] Torres A., Garau J., Arvis P., et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study — a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(10): 1499–509. DOI: 10.1086/587519
- [75] Leroy O., Saux P., Bédos J.P., et al. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest*. 2005; 128(1): 172–83. DOI: 10.1378/chest.128.1.172
- [76] Garnacho-Montero J., Barrero-García I., Gómez-Prieto M.G., et al. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018; 16(9): 667–77. DOI: 10.1080/14787210.2018.1512403
- [77] Козлов Р.С., Голуб А.В. Цефтаролин — sui generis. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013; 2: 124–30. [Kozlov R.S., Golub A.V. Ceftaroline — "Sui Generis" *Clin Microbiol Antimicrob Chemother*. 2013; 2: 124–30. (In Russ)]
- [78] Sader H.S., Flamm R.K., Streit J.M., et al. Antimicrobial activity of ceftaroline and comparator agents tested against organisms isolated from patients with community-acquired bacterial pneumonia in Europe, Asia, and Latin America. *International Journal of Infectious Diseases* 2018; 77: 82–6. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.10.004
- [79] Shorr A.F., Kollef M., Eckburg P.B., et al. Assessment of Ceftaroline Fosamil in the Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia Due to *Streptococcus Pneumoniae*: Insights From Two Randomized Trials. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 75(3): 298–303. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.002
- [80] Restrepo M.I., Babu B.L., Reyes L.F., et al. Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients. *Eur Respir J*. 2018; 52(2): pii 1701190. DOI: 10.1183/13993003.01190-201
- [81] Loewen K., Schreiber Y., Kirlew M., et al. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection: Literature review and clinical update. *Can Fam Physician*. 2017; 63(7): 512–20.
- [82] Shindo Y., Sato S., Maruyama E., et al. Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest*. 2009; 135(3): 633–40. DOI: 10.1378/chest.08-1357.
- [83] Prina E., Ranzani O.T., Polverino E., et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(2): 153–60. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-305OC
- [84] Aliberti S., Di Pasquale M., Zanaboni A.M., et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin. Infect*. 2012; 54(4): 470–8. DOI: 10.1093/cid/cir840
- [85] González-Castillo J., Martín-Sánchez F.J., Llinares P., et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev Esp Quimioter*. 2014; 27(1): 69–86.
- [86] von Baum H., Welte T., Marre R., et al. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: Diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J*. 2010; 35(3): 598–605. DOI: 10.1183/09031936.00091809
- [87] Torres A., Chalmers J.D., Dela Cruz C.S., et al. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review. *Intensive Care Med*. 2019; 45(2): 159–71. DOI: 10.1007/s00134-019-05519-y
- [88] Webb B.J., Dascomb K., Stenehjem E., et al. Predicting risk of drug-resistant organisms in pneumonia: moving beyond the HCAP model. *Respir Med*. 2015; 109(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.017
- [89] Lee N., Choi K.W., Chan P.K., et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax*. 2010; 65(6): 510–15. DOI: 10.1136/thx.2009.130799
- [90] Dobson J., Whitley R.J., Pocock S., et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015; 385(9979): 1729–37. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62449-1
- [91] Lee E.H., Wu C., Lee E.U., et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(11): 1498–504. DOI: 10.1086/652446
- [92] Louie J.K., Yang S., Acosta M., et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(9): 1198–204. DOI: 10.1093/cid/cis636

- [93] Murray R.J., Robinson J.O., White J.N., et al. Community-acquired pneumonia due to pandemic A(H1N1)2009 influenza virus and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* co-infection. *PLoS One*. 2010; 5(1): e8705. DOI: 10.1371/journal.pone.0008705
- [94] Self W.H., Wunderink R.G., Williams D.J., et al. *Staphylococcus aureus* Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(3): 300–9. DOI: 10.1093/cid/ciw300
- [95] Eljaaly K., Wali H., Basilim A., et al. Clinical cure with ceftriaxone versus ceftaroline or ceftobiprole in the treatment of staphylococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 54(2): 149–53. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.05.023
- [96] Козлов Р.С., Рачина С.А., Захаренко С.М. Общие принципы антимикробной химиотерапии инфекционных больных. В кн: Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Ю.В. Лобзина, К.В. Жданова. 4-е изд., доп. и перераб. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011: 58–106. [Kozlov R.S., Rachina S.A., Zakharenko S.M. General principles of antimicrobial chemotherapy for patients with infectious diseases. In: Guide to infectious diseases. Ed. by Yu.V. Lobzin, K.V. Zhdanov. 4 ed., add. and revised. St. Petersburg: LLC "Foliant Publishing House"; 2011: 58–106. (In Russ)]
- [97] Metlay J.P., Watere G.W., Long A.C., et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(7): e45–e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST
- [98] Leone M., Bechis C., Baumstarck K., et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med*. 2014; 40(10): 1399–408. DOI: 10.1007/s00134-014-3411-8
- [99] Gutierrez-Pizarra A., Leone M., Garnacho-Montero J., et al. Collaborative approach of individual participant data of prospective studies of de-escalation in non-immunosuppressed critically ill patients with sepsis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10(4): 457–65. DOI: 10.1080/17512433.2017.1293520
- [100] Dimopoulos G., Matthaiou D.K., Karageorgopoulos D.E., et al. Short-versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs*. 2008; 68(13): 1841–54. DOI: 10.2165/00003495-200868130-00004
- [101] Tansarli G.S., Mylonakis E. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of short-course antibiotic treatments for community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(9): e00635–18. DOI: 10.1128/AAC.00635-18
- [102] Zasowski E., Butterfield J.M., McNutt L.A., et al. Relationship between time to clinical response and outcomes among Pneumonia Outcomes Research Team (PORT) risk class III and IV hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received ceftriaxone and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(7): 3804–13. DOI: 10.1128/AAC.02632-13
- [103] Garin N., Felix G., Chuard C., et al. Predictors and implications of early clinical stability in patients hospitalized for moderately severe community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0157350. DOI: 10.1371/journal.pone.0157350
- [104] Murad A., Li P.Z., Dial S., Shahin J. The role of noninvasive positive pressure ventilation in community-acquired pneumonia. *Journal of Critical Care*. 2015; 30(1): 49–54. DOI: 10.1016/j.jccr.2014.09.021
- [105] Besen BAMP, Park M., Ranzani O.T. Noninvasive ventilation in critically ill very old patients with pneumonia: A multicenter retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2021; 16: e0246072. DOI: 10.1371/journal.pone.0246072
- [106] Barrot L., Asfar P., Mauny F., et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2020; 382(11): 999–1008. DOI: 10.1056/NEJMoa1916431
- [107] Авдеев С.Н. Ургентная кислородотерапия. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2011; 3: 42–51 [Avdeev S.N. Urgent oxygen therapy. *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*. 2011; 3: 42–51. (In Russ)]
- [108] Tobin M.J. Basing Respiratory Management of Coronavirus on Physiological Principles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. DOI: 10.1164/rccm.202004-1076ED
- [109] Yaroshetskiy A.I., Avdeev S.N., Konanykhin V.D. Acute Respiratory Distress Syndrome in COVID-19: Do All These Patients Definitely Require Intubation and Mechanical Ventilation? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(10): 1480–1. DOI: 10.1164/rccm.202007-2713LE
- [110] Ярошецкий А.И., Власенко А.В., Грицан А.И. и др. Применение неинвазивной вентиляции легких (2-й пересмотр). *Анестезиология и реаниматология*. 2019; 6: 5–19. DOI: 10.17116/anaesthesiology20190615 [Yaroshetskiy A.I., Vlasenko A.V., Gritsan A.I., et al. Non-invasive respiratory support (2nd ed.) *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019; 6: 5–19. (In Russ)]
- [111] Frat J.P., Thille A.W., Mercat A., et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015; 372(23): 2185–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1503326
- [112] Grieco D.L., Menga L.S., Raggi V., et al. physiological comparison of high-flow nasal cannula and helmet noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(3): 303–12. DOI: 10.1164/rccm.201904-0841OC
- [113] L Her E., Deye N., Lellouche F., et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(9): 1112–8. DOI: 10.1164/rccm.200402-226OC
- [114] Cosentini R., Brambilla A.M., Aliberti S., et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest*. 2010; 138(1): 114–20. DOI: 10.1378/chest.09-2290
- [115] Brambilla A.M., Aliberti S., Prina E., et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med*. 2014; 40(7): 942–9. DOI: 10.1007/s00134-014-3325-5
- [116] Ferreyro B.L., Angriman F., Munshi L., et al. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324(1): 57–67. DOI: 10.1001/jama.2020.9524
- [117] Carteaux G., Millán-Guilarte T., De Prost N., et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic

- Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. *Crit Care Med.* 2016; 44(2): 282–90. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001379
- [118] *Frat J.P., Ragot S., Coudroy R., et al.* Predictors of Intubation in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Treated With a Noninvasive Oxygenation Strategy. *Crit Care Med.* 2018; 46(2): 208–15. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002818
- [119] *Thille A.W., Yoshida T.* High Pressure versus High Flow: What Should We Target in Acute Respiratory Failure? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(3): 265–6. DOI: 10.1164/rccm.201911-2196ED
- [120] *Guerin C., Reignier J., Richard J.C., et al.* Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368(23): 2159–68. DOI: 10.1056/NEJMoa1214103
- [121] *Munshi L., Del Sorbo L., Adhikari N.K.J., et al.* Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14(Suppl_4): S280–S288. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-343OT
- [122] *Dreyfuss D., Djedaini K., Lanore J.J., et al.* A comparative study of the effects of almitrine bismesylate and lateral position during unilateral bacterial pneumonia with severe hypoxemia. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146(2): 295–9. DOI: 10.1164/ajrccm/146.2.295
- [123] *Scaravilli V., Grasselli G., Castagna L., et al.* Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing non-intubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: a retrospective study. *J Crit Care.* 2015; 30(6): 1390–4. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.07.008
- [124] *Kohno S., Seki M., Takehara K., et al.* Prediction of requirement for mechanical ventilation in community-acquired pneumonia with acute respiratory failure: a multicenter prospective study. *Respiration.* 2013; 85(1): 27–35. DOI: 10.1159/000335466
- [125] *Brochard L., Slutsky A., Pesenti A.* Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(4): 438–42. DOI: 10.1164/rccm.201605-1081CP
- [126] *Tonelli R., Fantini R., Tabbi L., et al.* Early inspiratory effort assessment by esophageal manometry early predicts noninvasive ventilation outcome in de novo respiratory failure: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(4): 558–67. DOI: 10.1164/rccm.201912-2512OC
- [127] *Apigo M., Schechtman J., Dhliwayo N., et al.* Development of a work of breathing scale and monitoring need of intubation in COVID-19 pneumonia. *Crit Care.* 2020; 24: 477. DOI: 10.1186/s13054-020-03176-y
- [128] *Demoule A., Jung B., Prodanovic H., et al.* Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(2): 213–19. DOI: 10.1164/rccm.201209-1668OC
- [129] *MacIntyre N.R.* Indications for mechanical ventilation. In: *Oxford Textbook Of Critical Care.* Eds: Webb A., Angus D., Finfer S., Gattinoni L. and Singer M. Oxford University Press, 2016. DOI: 10.1093/med/9780199600830.003.0091
- [130] *Behazin N., Jones S.B., Cohen R.I., Loring S.H.* Respiratory restriction and elevated pleural and esophageal pressures in morbid obesity. *J Appl Physiol.* 2010; 108(1): 212–18. DOI: 10.1152/jappphysiol.91356.2008
- [131] *Chiumello D., Carlesso E., Cadringer P., et al.* Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(4): 346–55. DOI: 10.1164/rccm.200710-1589OC
- [132] *Dreyfuss D., Saumon G.* Ventilator-induced lung injury: Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(1): 294–323. DOI: 10.1164/ajrccm.157.1.9604014
- [133] *Gattinoni L., Chiumello D., Carlesso E., Valenza F.* Bench-to-bedside review: chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care.* 2004; 8(5): 350–5. DOI: 10.1186/cc2854
- [134] ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med.* 2000; 342(18): 1301–8. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801
- [135] *Briel M., Meade M., Mercat A., et al.* Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010; 303(9): 865–73. DOI: 10.1001/jama.2010.218
- [136] *Gattinoni L., Pelosi P., Suter P.M., et al.* Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(1): 3–11. DOI: 10.1164/ajrccm.158.1.9708031
- [137] *Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti A.B., Suzumura ÉA, et al.* Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 318(14): 1335–45. DOI: 10.1001/jama.2017.14171
- [138] *Combes A., Hajage D., Capellier G., et al.* Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 378(21): 1965–75. DOI: 10.1056/NEJMoa1800385
- [139] *Patroniti N., Bonatti G., Senussi T., Robba C.* Mechanical ventilation and respiratory monitoring during extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support. *Ann Transl Med.* 2018; 6(19): 386. DOI: 10.21037/atm.2018.10.11
- [140] *Annane D., Sebille V., Charpentier C., et al.* Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002; 288: 862–71. DOI: 10.1001/jama.288.7.862
- [141] *Martin-Loeches I., Torres A.* Corticosteroids for CAP, influenza and COVID-19: when, how and benefits or harm? *Eur Respir Rev* 2021; 30: 200 346 DOI: 10.1183/16000617.0346-2020.
- [142] *Mismetti P., Laporte-Simitsidis S., Tardy B., et al.* Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000; 83:14–9.
- [143] *Frenck R.W.Jr, Gurtman A., Rubino J., et al.* Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clin Vaccine Immunol.* 2012; 19(8): 1296–303. DOI: 10.1128/CVI.00176-12

- [144] Schwarz T.F., Flamaing J., Rümke H.C., et al. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged ≥ 65 years. *Vaccine*. 2011; 29(32): 5195–202. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.05.031
- [145] Ofori-Anyinam O., Leroux-Roels G., Drame M., et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine co-administered with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine versus separate administration, in adults ≥ 50 years of age: Results from a phase III, randomized, non-inferiority trial. *Vaccine*. 2017; 35(46): 6321–8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.09.012
- [146] Stacey H.L., Rosen J., Peterson J.T., et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2019; 15(3): 530–9. DOI: 10.1080/21645515.2018.1532249
- [147] Klein N.P., Peyrani P., Yacisin C., et al. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine*. 2021; 39(38): 5428–35. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.07.004