

## Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой?

Синопальников А.И.

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

Контактный адрес:

Александр Игоревич Синопальников  
Эл. почта: aisyn@list.ru

Ключевые слова: внебольничные инфекции, острый бронхит, ХОБЛ, внебольничная пневмония, антибиотики, антибактериальная терапия.

В данной статье обсуждается этиология, характеристики пациентов, данные по антибиотикорезистентности, а также другие факторы, определяющие показания к назначению и выбор соответствующих антибиотиков для лечения инфекций нижних дыхательных путей, таких как острый бронхит, внебольничная пневмония и обострение хронической обструктивной болезни лёгких, с учётом принципов рациональной антибактериальной терапии.

## Antibiotics and community-acquired lower respiratory tract infections. To whom? Which one?

Sinopalnikov A.I.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Contacts:

Alexander I. Sinopalnikov  
E-mail: aisyn@list.ru

Key words: community-acquired infections, acute bronchitis, COPD, community-acquired pneumonia, antibiotics, antibacterial therapy.

This paper discusses an etiology, patient characteristics, and antimicrobial resistance surveillance data, as well as other factors which help to determine indications for administration and choice of antibiotics for the treatment of patients with lower respiratory tract infections, such as acute bronchitis, community-acquired pneumonia and COPD exacerbation, based on the principles of appropriate antimicrobial therapy.

Внебольничные инфекции дыхательных путей относятся к числу наиболее распространенных заболеваний, накладывая огромное экономическое бремя на национальные системы здравоохранения и оставаясь одной из ведущих причин смерти современного человека [1–3]. Инфекции дыхательных путей (ИДП) являются основным показанием для назначения антибиотиков – на их лечение приходится до 2/3 всех выписываемых антибактериальных препаратов [4]. С одной стороны, широкое применение антибиотиков, а также популяризация специфической вакцинопрофилактики привели к значительному снижению смертности от ИДП, и пневмококк перестал быть главной причиной смерти человека [5]. С другой стороны, ИДП остаются не только самым частым показанием для назначения антибиотиков, но и главной причиной злоупотребления последними [6, 7]. В свою очередь, зачастую необоснованная «антибиотическая агрессия» выступает в качестве важнейшего условия селекции и распространения антибиотикорезистентных потенциальных возбудителей респираторных инфекций, являющихся в настоящее время одной из ключевых проблем мирового здравоохранения, влекущей за собой увеличение продолжительности пребывания больного в стационаре, рост прямых и не прямых затрат на лечение и повышение смертности [8].

Одновременно с этим мы становимся свидетелями драматического уменьшения усилий фармацевтических компаний по разработке новых антибиотиков, и подобный «провал» особенно заметен как раз в отношении ИДП [9–11].

Отсюда перед врачом возникает непростая терапевтическая дилемма: в каких случаях и какой следует назначить антибиотик (из числа доступных и, как правило, имеющих многолетнюю историю эффективного и относительно безопасного применения), а когда от его назначения разумно воздержаться. Ее решение, базирующееся на известных принципах рациональной антибактериальной терапии (Таблица 1), мы и предлагаем обсудить ниже на примере таких распространенных внебольничных инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП), как острый бронхит, внебольничная пневмония и обострение хронической обструктивной болезни легких.

### Острый бронхит

Едва ли не самой частой причиной обращения за медицинской помощью на амбулаторном этапе является остро возникший кашель, а самым распространенным диагнозом в этих случаях оказывается острый бронхит (ОБ) [13]. К сожалению, до настоящего времени отсутствует «золотой стандарт» диагностики внебольничных ИНДП, в т.ч. и ОБ, что нельзя не учитывать при анализе результатов соответствующих эпидемиологических исследований. Помимо этого, мы располагаем ограниченными сведениями о распространенности нетяжелых клинических форм ОБ, поскольку большинство оценок базируется на анализе обращаемости населения за медицинской помощью. В этой связи вряд ли должна удивлять «противоречивость» показателей ежегодной заболеваемости ОБ – от 20 до 400%, объясняемая характером обследуемой популяции (дети, посещающие

**Таблица 1.** Принципы рациональной антибактериальной терапии внебольничных ИДП [12, с изменениями]

1. Назначать антибиотики следует только в тех случаях, когда имеются доказательства или обоснованные подозрения на наличие бактериальной инфекции
2. Целесообразно использовать все многообразие доступных диагностических подходов с целью ограничения необоснованного назначения антибиотиков
3. Проводимая антибактериальная терапия должна обеспечить максимально возможное снижение микробной нагрузки на дыхательные пути или эрадикацию возбудителя
4. Следует использовать антибиотики с оптимальной для достижения эрадикации возбудителя фармакодинамикой
5. При выборе соответствующей антибактериальной терапии необходимо учитывать данные мониторинга локальной антибиотикорезистентности потенциальных возбудителей ИДП
6. Стоимость антибиотика(ов) зачастую оказывается несопоставимой с возможными последствиями терапевтической неудачи

дошкольные учреждения, школьники, военнослужащие, резиденты домов престарелых и др.) и конкретной эпидемиологической ситуацией, складывающейся в том или ином регионе [14, 15].

Давая определение ОБ, в качестве альтернативного синдромосходного заболевания, как правило, упоминается пневмония: «Острый бронхит – остро возникшее заболевание у пациента без хронической патологии легких, ведущим признаком которого является кашель (продуктивный или непродуктивный), сопровождающийся другими симптомами инфекции дыхательных путей при отсутствии подозрения на наличие пневмонии» [16]. Разграничение этих заболеваний очень важно, поскольку абсолютное большинство случаев ОБ вызываются вирусами (см. ниже) и характеризуются высокой вероятностью спонтанного выздоровления, что делает нецелесообразным применение антибиотиков. В противоположность этому, серьезный прогноз внебольничной пневмонии (ВП), а также то обстоятельство, что ВП является главным образом бактериальной инфекцией респираторных отделов легких, диктуют необходимость неотложной антибактериальной терапии (АБТ). При этом, учитывая нередкое клиническое сходство ОБ и нетяжелой ВП [17], известный субъективизм в оценке аускультативной картины [18], пределы и возможности рутинной рентгенографии органов грудной клетки [19, 20], не всегда доступной на момент первичного обследования, особое значение в последнее время приобретает экспресс-определение отдельных биомаркеров (например, С-реактивный белок) [21], позволяющее оптимизировать дифференциацию между вирусными и бактериальными ИДП (Рисунок 1).

Более 90% случаев ОБ вызываются такими пневмотропными вирусами, как вирусы гриппа А и В, парагриппа, РС-вирус, коронавирусы, аденовирусы, риновирусы и метапневмовирусы [23–25]. Этиологический «вклад» конкретного респираторного вируса зависит от целого ряда факторов, включая наличие или отсутствие эпидемической распространенности соответствующей инфекции, сезона, статуса вакцинопрофилактики гриппа в популяции и пр.

В ряде случаев причиной развития ОБ становятся

такие «атипичные» возбудители как *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* [15].

Высказываемое предположение о возможности ряда типичных пневмотропных бактериальных возбудителей (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др.) вызывать развитие ОБ [26] не находит до настоящего времени надежного подтверждения (исключая случаи так называемого нозокомиального трахеобронхита у пациентов с трахеостомой или эндотрахеальной трубкой). Особняком в этом плане стоит *Bordetella pertussis*, «ответственная», по данным ряда целенаправленных исследований, за 1–6% случаев этиологически верифицированного ОБ [27, 28].

Несмотря на то что в абсолютном большинстве случаев ОБ имеет вирусную этиологию, до 90% больных с неосложненным течением\* заболевания продолжают получать антибиотики [29–31]. Подобная порочная практика, не претерпевшая за последние 20 лет существенных изменений, по сути игнорирует и отсутствие доказательств эффективности АБТ в обсуждаемой клинической ситуации, и многочисленные свидетельства нежелательных лекарственных реакций (НЛР) необоснованной «антибиотической агрессии» [32], и соответствующие предостережения/запреты авторитетных экспертных медицинских сообществ [33].

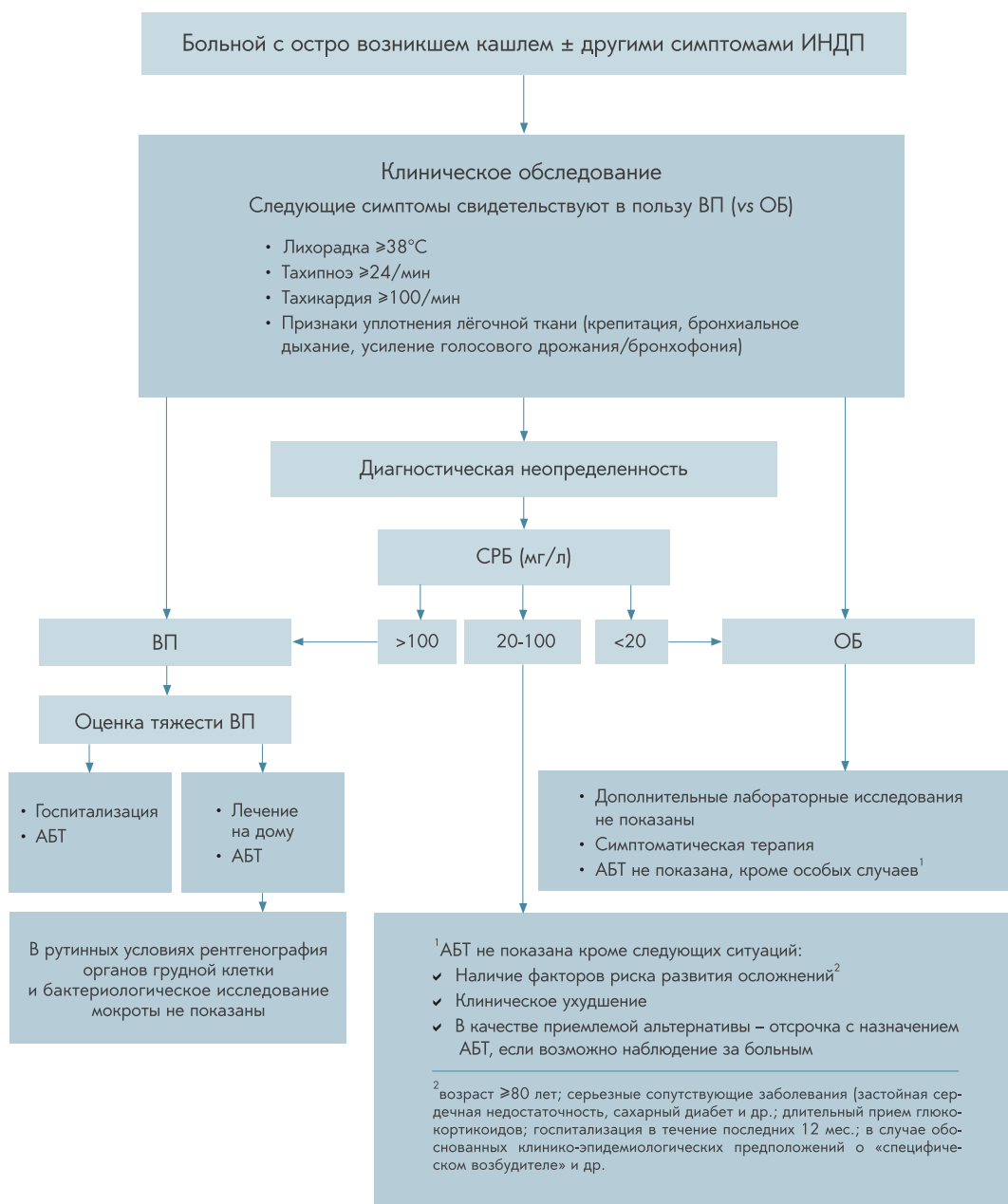
Впрочем, данное положение не отменяет возможности применения антибиотиков при ОБ в следующих случаях: I) при наличии острого кашля у больного старше 80 лет и по крайней мере одного или II) при наличии острого кашля у больного старше 65 лет и по крайней мере двух из нижеследующих условий: а) госпитализация в течение ≥48 ч. за последние 12 мес.; б) прием системных глюкокортикоидов или другой иммуносупрессивной терапии; в) ВИЧ/СПИД; г) сахарный диабет I или II типа; д) хроническая сердечная недостаточность; е) печеночная недостаточность; ж) почечная недостаточность; з) серьезные неврологические расстройства; III) обоснованные клинико-anamnestические предположения о «специфическом» возбудителе [34, 35] (Рисунок 2).

Последнее положение имеет главным образом отношение к коклюшу и предполагает назначение макролидов – азитромицина в течение 3–5 дней, кларитромицина или эритромицина в течение 7 дней. Указанная длительность АБТ не уступает более продолжительной (эритромицин в течение 10–14 дней) в частоте эрадикации *B. pertussis* из носоглотки, но при этом характеризуется меньшей частотой НЛР [37].

### Внебольничная пневмония

Несмотря на то что внебольничная пневмония (ВП) является лишь верхушкой эпидемиологической «пирамиды» ИДП – из 100 больных с остро возникшими респираторными симптомами диагноз заболевания в ходе последующего клинико-рентгенологического исследова-

\* Факторы риска осложнений при ИДП: а) возраст <3 мес или >75 лет; б) застойная сердечная недостаточность; в) сахарный диабет; г) ХОБЛ; д) бронхиальная астма; е) иммунокомпрометированные больные [Cooke J., et al. *BMJ Open Respir Res.* 2015;2:e000086].

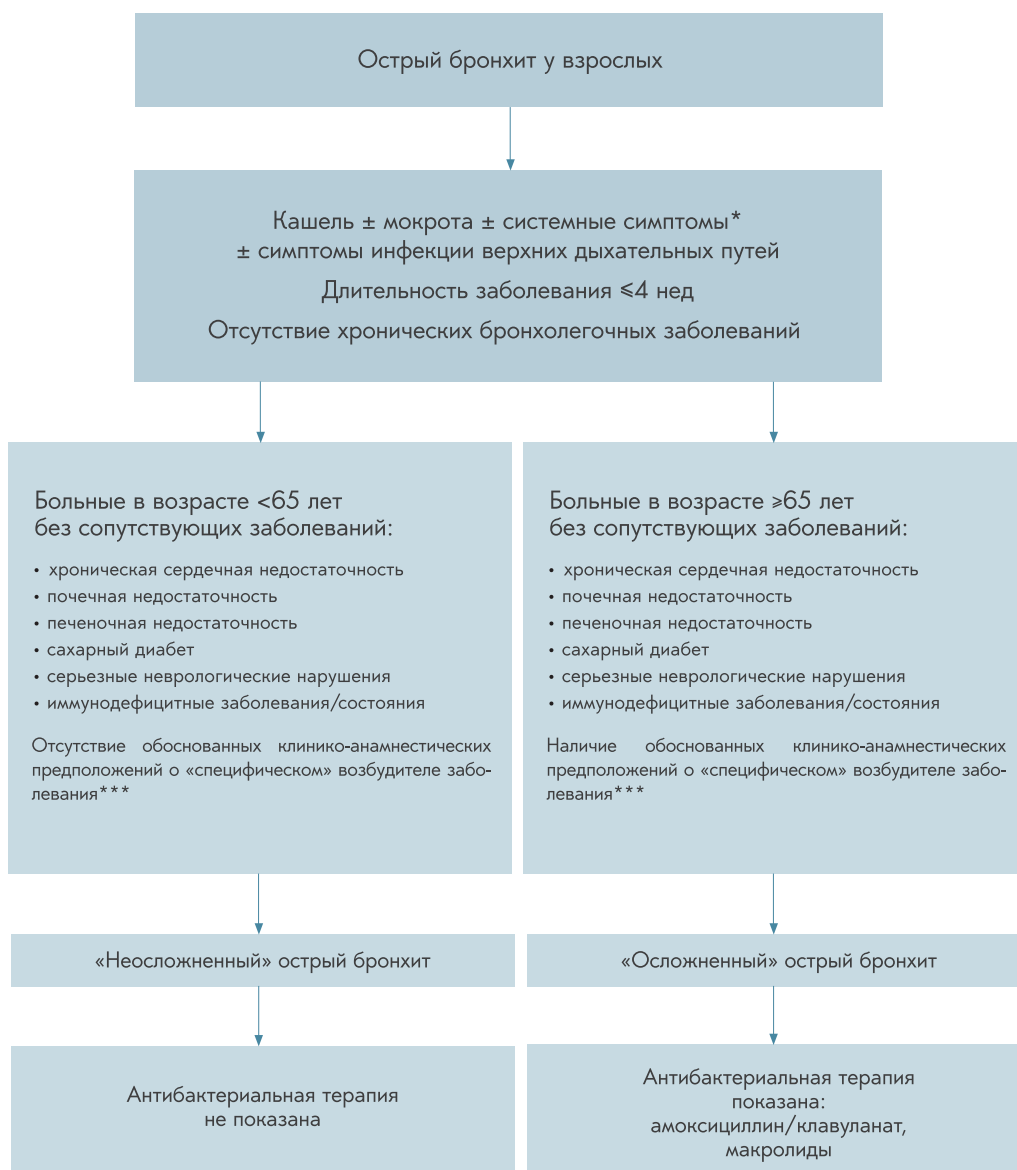


**Рисунок 1.** Дифференциально-диагностический алгоритм при обследовании больного с остро возникшим кашлем [22, с изменениями]

ния подтверждает в 5 случаях [38] – она продолжает оставаться ведущей инфекционной причиной смерти, унося ежегодно больше жизней, чем туберкулез, менингит, СПИД и инфекционный эндокардит вместе взятые [39]. Примечательно при этом, что с начала активного применения антибиотиков и до настоящего времени результативность лечения ВП существенно не изменилась. Так, показатели кумулятивной госпитальной летальности в отделениях общего профиля и отделениях интенсивной терапии (ОИТ) в начале 50-х годов прошлого века и в наше время оказываются сходными (13% и 14% соответственно) [40, 41]. И очевидно, что наряду с постарением населения [42] одной из причин подобной статистической «стагнации» является повсеместный рост

числа антибиотикорезистентных штаммов основных возбудителей ВП [43].

Даже используя широкий круг микробиологических, иммуносерологических и молекулярно-генетических методов исследования, установить этиологию ВП удастся едва ли в половине случаев. Этот факт, с одной стороны, указывает на ограниченные возможности этиологической диагностики ИНДП, а с другой, позволяет предположить, что нам известны далеко не все потенциальные возбудители ВП. В пользу последнего предположения свидетельствуют многочисленные находки последних лет, существенно расширяющие и видоизменяющие наши представления об этиологии ВП: *Legionella pneumophila*, *S. pneumoniae*, SARS-ассоциированный



**Рисунок 2.** Алгоритм ведения больных с острым бронхитом [36, с изменениями]

\* лихорадка, озноб, потливость, слабость и др.;

\*\* ринорея, заложенность носа, гиперемия зева, болезненность при глотании и др.;

\*\*\* *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Bordetella pertussis* (бактериальная природа заболевания подтверждается менее чем в 10% случаев)

коронавирус, *Hantavirus*, MERS-ассоциированный коронавирус и др.

Тем не менее, в подавляющем большинстве стран и регионов пневмококк (*S. pneumoniae*) по-прежнему остается ведущим возбудителем независимо от степени тяжести/оценки прогноза ВП – на его долю приходится более 40% от числа всех этиологически верифицированных случаев заболевания [45].

Впрочем, из этого правила есть и исключения: в США и в Канаде удельный вес *S. pneumoniae* в этиологии ВП в последние годы не превышает 10–15%, что связывается, прежде всего, с широкой распространенностью пневмококковой вакцинопрофилактики в этих странах [46].

Нередко при микробиологических исследованиях мокроты больных ВП выделяются культуры *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, грамотрицательных энтеробактерий (Таблица 2). В то же время их роль в развитии пневмонии достаточно спорна, поскольку нет полной уверенности, что, будучи выделенными из мокроты, именно они оказываются возбудителями заболевания [5].

К так называемым «атипичным» возбудителям ВП относят преимущественно *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *L. pneumophila*, совокупно ответственных за развитие ВП в 10–20% случаев [47, 48].

В выборе рациональной АБТ помимо ориентированности в этиологии ВП не менее важно и знание структуры антибиотикорезистентности ключевых возбудителей

заболевания, и, прежде всего, пневмококка. В некоторых странах устойчивость пневмококков к пенициллину достигает 60%, причем многие из них обладают резистентностью к трем и более классам антибиотиков. Резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину обычно сочетается с устойчивостью к цефалоспорином I–II поколений, тетрациклинам, ко-тримоксазолу [43].

Данные мониторинга чувствительности клинических штаммов *S. pneumoniae* в РФ, выделенных у пациентов с внебольничными ИДП в 2010–13 гг., представлены в Таблице 3. Отличительной чертой нашей страны является высокий уровень резистентности пневмококка к тетрациклинам и ко-тримоксазолу, что может быть связано с неоправданно высокой частотой их применения в XX – начале XXI вв. В противоположность этому, уровень устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину и аминопенициллинам остается относительно невысоким – 4,7% и 1,4% изолятов соответственно. Резистентность пневмококка к различным макролидам и линкозамидам варьирует в пределах 18–27,4%; большинство резистентных к макролидам пневмококков демонстрируют устойчивость к клндамицину, что может свидетельствовать о преобладании в РФ MLS-фенотипа резистентности, обусловленного модификацией мишени и определяющего устойчивость *S. pneumoniae* ко всем макролидам, включая 16-членные.

Переходя непосредственно к обсуждению вопросов АБТ, следует отметить, что в настоящее время имеются доказательства превосходства ряда подходов к лечению взрослых больных ВП. Так, целесообразность раннего назначения антибиотиков (в первые 4–8 ч. от момента госпитализации) подтверждается результатами наблюдательных исследований и согласуется с мнением экспертов [50–52]. Снижение затрат может быть достигнуто использованием соответствующих положений современных рекомендаций, облегчающих выбор пациентов ВП, которые могли бы безопасно и эффективно лечиться в амбулаторных условиях. По возможности ранний переход с парентерального введения антибиотика на его прием внутрь и следующая за этим выписка из стационара (когда пациент становится клинически стабильным) также способствует снижению стоимости лечения.

Выбор препаратов для стартовой АБТ больных ВП осуществляется эмпирически с учетом факторов, определяющих спектр потенциальных возбудителей заболевания и профиль антибиотикорезистентности. При этом важно иметь в виду, что «...данные, полученные из существующих рандомизированных клинических исследований, не позволяют создать доказательные рекомендации по выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии» [53]. Очевидно, стратификация больных и рекомендации по выбору АБТ в большей степени отражают национальные эпидемиологические данные по антибиотикорезистентности ключевых возбудителей ВП, их потенциальное экологическое влияние, а также учитывают эффективность затрат на лекарственную терапию.

Так, согласно соответствующим положениям проекта национальных рекомендаций, подготовленных экспертами Российского респираторного общества (РРО) и Межрегиональной ассоциации по клинической микробио-

Таблица 2. Этиология ВП у взрослых, % [44]

Возбудители	Амбулаторные больные	Госпитализованные больные (не в ОИТ)	Госпитализованные больные (в ОИТ)
<i>S. pneumoniae</i> *	38	27	28
<i>M. pneumoniae</i>	8	5	2
<i>H. influenzae</i>	13	6	7
<i>C. pneumoniae</i>	21	11	4
<i>S. aureus</i>	1,5	3	9
Enterobacteriaceae	0	4	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3	4
<i>Legionella</i> spp.	0	5	12
<i>Coxiella burnetii</i>	1	4	7
Респираторные вирусы	17	12	3
Этиология не установлена	50	41	45

\*многочисленные исследования показывают, что частота выделения *S. pneumoniae* из мокроты больных пневмококковой ВП с вторичной бактериемией составляет лишь около 50% [Barrett-Conner E. Am Rev Respir Dis. 1970;103:845.; Fiala M. Am J Med Sci. 1969;257:44.; Rathbun H.K., Govani I. Johns Hopkins Med J. 1967;120:46.]. Это позволяет предположить, что количество положительных результатов микробиологического исследования мокроты следует как минимум удваивать.

Таблица 3. Чувствительность клинических изолятов *S. pneumoniae* к антибиотикам в РФ (многоцентровое исследование ПегАС IV, 2010–13 гг., n = 430) [49]

Антибиотики	Распределение изолятов по категориям, %		
	Ч	УР	Р
Бензилпенициллин	95,3	4	0,7
Амоксициллин	96,3	2,3	1,4
Цефтриаксон	91,9	2,8	5,3
Цефтаролин	99,8	–*	–*
Азитромицин	72,6	2,1	25,3
Кларитромицин	72,8	4,4	22,8
Клиндамицин	81,8	0,9	17,2
Левифлоксацин	100	0	0
Моксифлоксацин	100	0	0
Тетрациклин	65,3	2,6	32,1
Ко-тримоксазол	46,7	24,2	29,1
Линезолид	100	–*	–*
Ванкомицин	100	–*	–*
Эртапенем	99,1	0,9	0

Ч – чувствительные; УР – умеренно резистентные; Р – резистентные (критерии CLSI, 2014).

\* не применимо, нет критериев интерпретации.

логии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) [49], среди больных ВП, которые могут получать лечение в амбулаторных условиях, целесообразно выделять 2 группы. В первую из них включены пациенты без серьезных хронических заболеваний внутренних органов, не принимавшие за последние 3 мес. системные антибиотики и не имеющие других факторов риска инфицирования

редкими и/или полирезистентными возбудителями (пробывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение  $\geq 2$  суток в предшествующие 90 дней, в/в инфузионная терапия, лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней и др.).

В данной клинической ситуации антибиотиком выбора является амоксициллин, а альтернативой – макролиды. Последнее объясняется быстрым и существенным ростом устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам в РФ [54] и, как следствие этого, риском клинических неудач [55]. Макролиды могут применяться при невозможности назначения амоксициллина (индивидуальная непереносимость, анамнестические указания на аллергические реакции немедленного типа на прием  $\beta$ -лактамов), а также при наличии клинических/эпидемиологических свидетельств в пользу ВП микоплазменной или хламидийной этиологии.

Во вторую группу включены больные ВП с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение) и/или принимавшие за последние 3 мес. антибиотики в течение  $\geq 2$  последовательных дней и/или имеющие иные факторы риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями (см. выше). Поскольку вероятность этиологической роли грамотрицательных бактерий (в т.ч. обладающих некоторыми механизмами вторичной лекарственной устойчивости) у этих больных возрастает, то в качестве антибиотиков выбора рекомендуются ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат и др.), а альтернативы – «респираторные» фторхинолоны и цефдиторен.

Подобный подход, предполагающий применение фторхинолонов в качестве альтернативной терапии, является общепринятым и обусловлен необходимостью уменьшить селекцию антибиотикорезистентных штаммов пневмотропных возбудителей и возможность их использования при неэффективности АБТ первого ряда [56, 57].

Несмотря на определенную роль «атипичных» возбудителей в этиологии ВП у пациентов данной группы, рутинное назначение комбинации  $\beta$ -лактамного антибиотика и макролида не рекомендуется, так как на сегодняшний день не доказано, что такая стратегия улуч-

шает исходы лечения при возможном увеличении риска НЛР и селекции антибиотикорезистентности [58].

При госпитализации пациента с ВП необходимо, прежде всего, решить вопрос о месте лечения – отделение общего профиля или ОИТ. Крайне важным является быстрое выявление признаков тяжелой ВП, так как данные пациенты требуют неотложной помощи в условиях ОИТ. В решении этого вопроса определенное значение имеют известные шкалы оценки прогноза заболевания (Таблица 4).

У госпитализированных пациентов возможно применение широкого круга антибиотиков: ампициллина, ингибиторозащищенных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат и др.), цефалоспоринов с высокой антипневмококковой активностью (цефотаксим, цефтриаксон, цефтаролин), эртапенема, «респираторных» фторхинолонов, демонстрирующих в целом сопоставимую эффективность [66–68]. Стратификация больных аналогична таковой для амбулаторных пациентов [49].

Антибиотиком выбора у госпитализированных больных с нетяжелой ВП без сопутствующих заболеваний и других факторов риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями является ампициллин, а альтернативами – ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат и др.) и «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Антибиотиками выбора у госпитализированных больных с нетяжелой ВП при наличии сопутствующих заболеваний и других факторов риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями являются ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат и др.), цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), а у отдельных категорий пациентов – цефтаролин и эртапенем.

Несмотря на различия в спектре активности *in vitro*, указанные режимы АБТ у данной категории пациентов обладают сопоставимой эффективностью [68]. В регионах с высокой распространенностью пенициллинорезистентных пневмококков (ПРП), при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП, определенные преимущества может иметь цефтаролин [70]. У пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза, наличием факторов риска аспирации, у проживающих в домах престарелых можно ожидать более высокую эффективность при назначении эртапенема [71, 72].

Таблица 4. Шкалы оценки прогноза ВП [59, с изменениями]

Шкалы	Первоначальная цель
PSI [60]	Выявление больных ВП с минимальным риском летального исхода в первые 30 суток от начала заболевания
CURB-65/CRB-65 [61]	Стратификация больных ВП, поступающих в стационар, в различные группы риска летального исхода с целью дифференциации терапевтических подходов
IDSA/ATS 2007 [62]	Выделение пациентов с тяжелым течением ВП, для которых целесообразна/необходима госпитализация в ОИТ
SMART-COP [63]	Выделение больных ВП, нуждающихся в респираторной поддержке (неинвазивная или инвазивная искусственная вентиляция лёгких) и/или введении вазопрессоров
SCAP [64]	Выделение при первичном обследовании больных с осложненным течением ВП
qSOFA [65]	Выделение пациентов с предполагаемым инфекционным заболеванием и неблагоприятным прогнозом

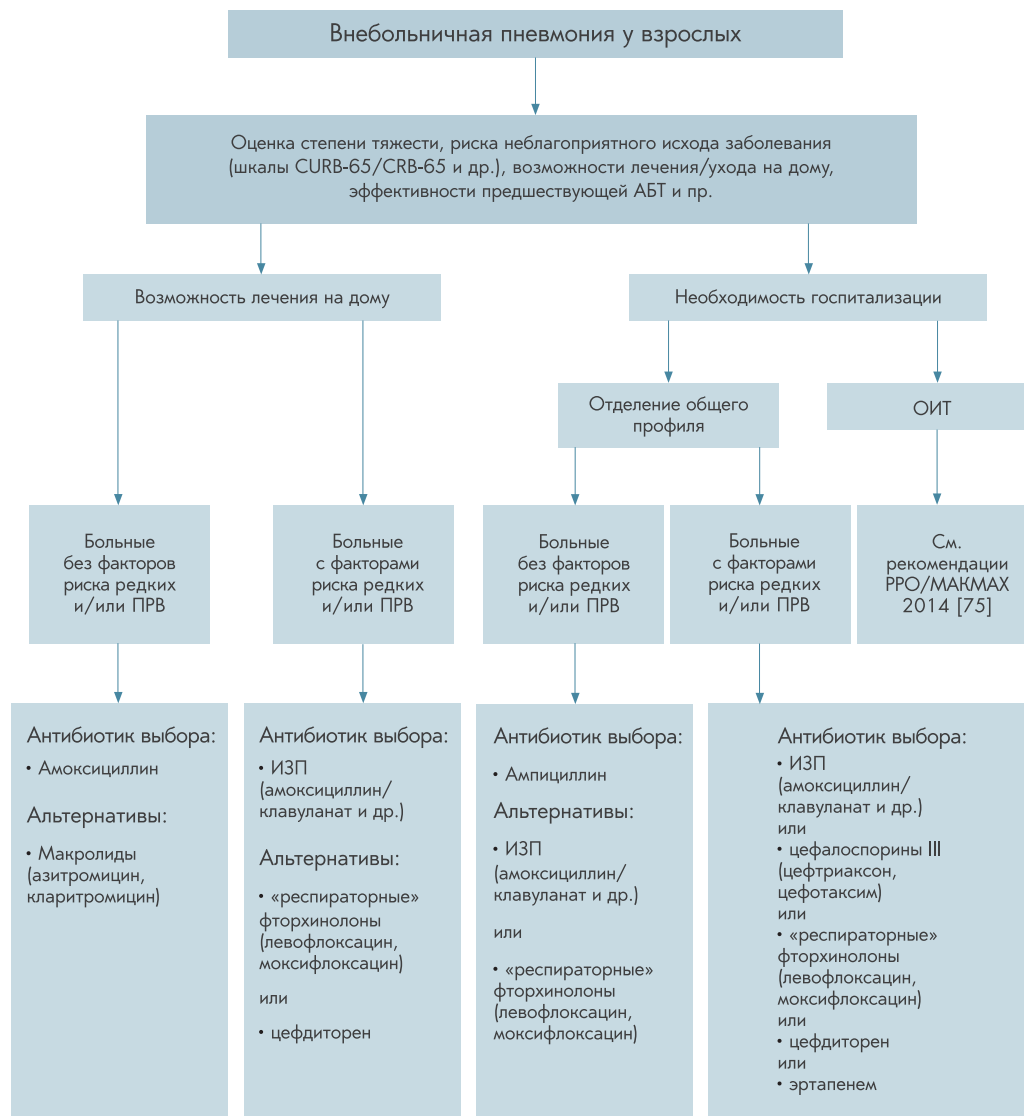
Имеющиеся доказательства превосходства комбинации «β-лактамы + макролиды» над монотерапией β-лактамами у госпитализированных больных ВП, полученные преимущественно в рамках наблюдательных исследований, касаются главным образом тяжелого течения заболевания [73, 74]. В этой связи рутинное назначение комбинированной АБТ при нетяжелой ВП у госпитализированных пациентов нецелесообразно в связи с риском селекции антибиотикорезистентности [36] (Рисунок 3).

Обсуждение вопросов АБТ пациентов с тяжелой ВП не входило в задачи настоящей статьи; они детально изложены, в частности, в рекомендациях РРО/МАКМАХ (2014) [75].

## Обострение ХОБЛ

Обострения ХОБЛ, определяемые как «...остро возникающие эпизоды усугубления респираторных симптомов, требующие проведения дополнительной терапии» [76], наблюдаются по крайней мере 1 раз в течение года у каждого третьего больного; при этом более чем в половине случаев пациенты не сообщают врачу о подобных эпизодах [77].

Наиболее драматичным и нередким следствием обострения ХОБЛ является летальный исход. Так, госпитальная летальность при нахождении пациентов в отделении общего профиля составляет 2–11%, в ОИТ – 24%, а ку-



**Рисунок 3.** Алгоритм ведения больных с внебольничной пневмонией (по материалам «Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации (проект)» [49])

Факторы риска ПРВ (полирезистентных возбудителей): серьезные хронические заболевания внутренних органов (хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ, сахарный диабет и др.), прием в течение последних 3 мес. системных антибиотиков, пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, госпитализация по любому поводу в течение ≥2 суток в предшествующие 90 дней, в/в инфузионная терапия, лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней и др.

ИЗП – ингибиторозащищенные пенициллины

мулятивная летальность в течение первого года после выписки из стационара достигает 22–43% [78, 79].

Патофизиология обострений ХОБЛ весьма сложна; с клинических позиций не все обострения одинаковы и потому требуют различных терапевтических подходов. Так, в частности, в настоящее время принято выделять четыре ведущих фенотипа обострения заболевания: а) бактериальный; б) вирусный; в) эозинофильный и г) «малоклеточный» (pauci-inflammatory), из которых наиболее распространены инфекционные (бактериальный ≈50% и вирусный ≈30% случаев) [80]. При этом, едва ли не в каждом четвертом случае удается доказать вирусную и бактериальную ко-инфекцию [81].

Среди потенциальных бактериальных возбудителей, ответственных за обострения ХОБЛ, чаще других упоминаются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* (Таблица 5).

Более 30 лет назад Anthonisen N. и соавт. [90] предложили клинические критерии, облегчающие практикую-

щему врачу отбор пациентов, переносящих обострение ХОБЛ и нуждающихся в эмпирической АБТ (Таблица 6).

Выявленная авторами закономерность: клинически более тяжелое обострение ХОБЛ (I тип обострения по Anthonisen), скорее имеет бактериальную этиологию и, как следствие этого, обосновывает применение антибиотиков, – нашла в последующем подтверждение [91, 92] и была включена в современные клинические рекомендации [16, 93, 94]. При этом было установлено, что гнойный характер мокроты является достоверным суррогатным маркером бактериальной инфекции [95–97].

Параллельно с этим было показано, что появление гнойной мокроты или усиление ее гнойности оказывается надежным предиктором хорошего ответа на АБТ больных с нетяжелым течением ХОБЛ, переносящих обострение заболевания [98]. Таким образом, соответствующие изменения цвета мокроты являются единственным клиническим признаком, помогающим врачу в решении вопроса о целесообразности назначения антибиотиков этой кате-

Таблица 5. Возбудители инфекционных обострений ХОБЛ [82–89]

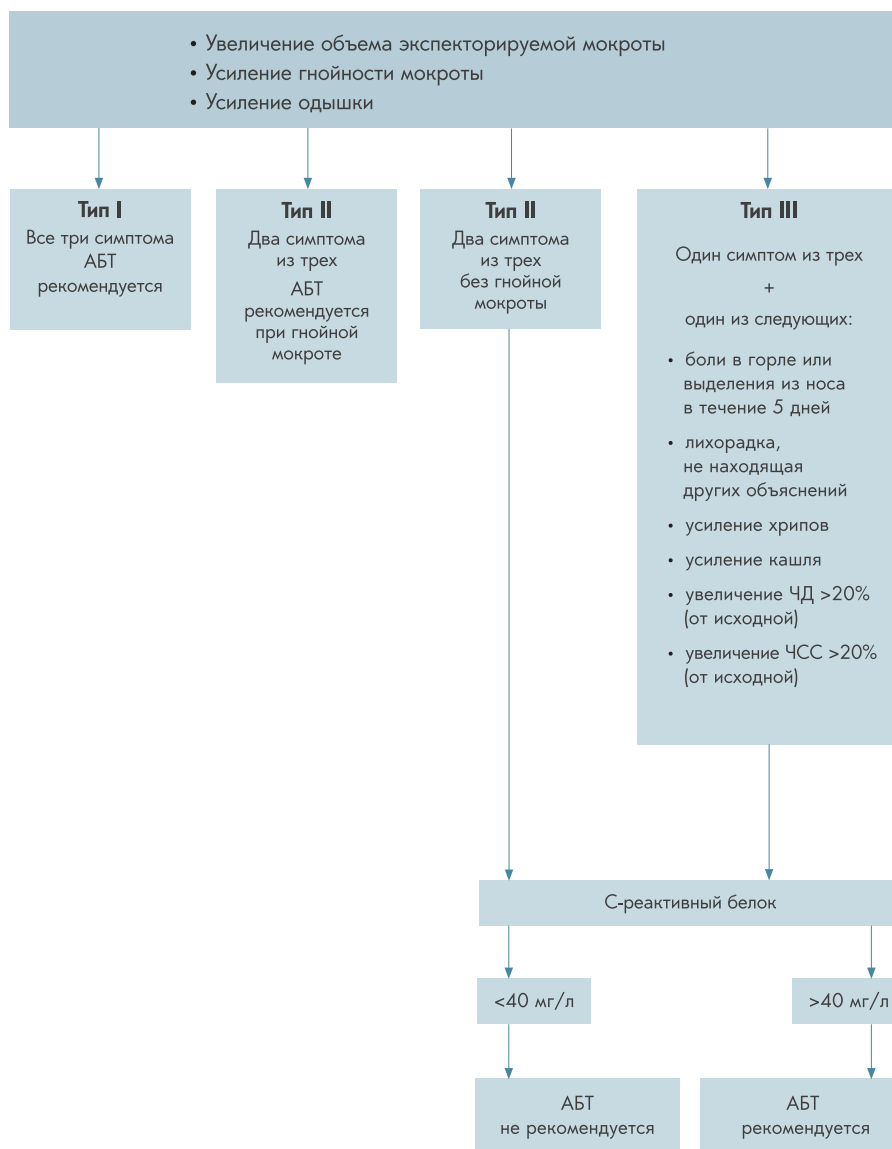
Классы возбудителей	% инфекционных обострений ХОБЛ	Виды возбудителей	% внутри соответствующего класса возбудителей
«Типичные» бактериальные возбудители	40–50	Нетипируемые штаммы <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>Pseudomonas</i> spp. и Enterobacteriaceae <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Haemophilus hemolyticus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	30–50 15–20 15–20 Чаще связываются с тяжелым/очень тяжелым течением ХОБЛ, бронхоэктазами, частыми обострениями и др. Часто выделяется, патогенетическая роль не ясна Часто выделяется, патогенетическая роль не ясна Редко выделяется, патогенетическая роль не ясна
Вирусы	30–40	Риновирусы Вирусы парагриппа Вирусы гриппа РС-вирус Коронавирусы Аденовирусы	40–50 10–20 10–20 10–20 10–20 5–10
«Атипичные» бактериальные возбудители	5–10	<i>C. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>	90–95 5–10

Таблица 6. Стратификация больных, переносящих обострение ХОБЛ (Anthonisen N. и соавт. [90])

Тип обострения	Симптомы	Дополнительные «малые» симптомы
I тип	<ul style="list-style-type: none"> <li>Увеличение объема экспекторированной мокроты</li> <li>Усиление гнойности мокроты</li> <li>Усиление одышки</li> </ul>	
II тип	<p>Любые два из нижеследующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Увеличение объема экспекторированной мокроты</li> <li>Усиление гнойности мокроты</li> <li>Усиление одышки</li> </ul>	
III тип	<p>Один из нижеследующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Увеличение объема экспекторированной мокроты</li> <li>Усиление гнойности мокроты</li> <li>Усиление одышки</li> </ul> <p>+ ≥1 «малый» симптом</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Боли в горле или выделения из носа в течение 5 дней</li> <li>Лихорадка, не находящая других объяснений</li> <li>Усиление хрипов</li> <li>Усиление кашля</li> <li>Увеличение ЧД &gt;20% (от исходной)</li> <li>Увеличение ЧСС &gt;20% (от исходной)</li> </ul>

ЧД – частота дыхания; ЧСС – частота сердечных сокращений.





**Рисунок 4.** Алгоритм применения антибиотиков при обострении ХОБЛ [99, 100]

гории больных в амбулаторных условиях, что может быть дополнено определением биомаркёров (Рисунок 4).

Помимо указанных выше клинических критериев АБТ, оправдано назначение АБТ при обострении ХОБЛ у пациентов с тяжелым/крайне тяжелым течением заболевания, а также у нуждающихся в неинвазивной или инвазивной искусственной вентиляции лёгких [101]. При этом важно подчеркнуть, что в случаях наличия известных показаний антибиотики следует применять как можно раньше (в первые 48 ч.), поскольку отсрочка с началом АБТ характеризуется большей частотой терапевтических неудач [102].

Определившись с категорией больных, переносящих обострение ХОБЛ и нуждающихся в АБТ, не менее важным представляется и выбор потенциально наиболее эффективного антибиотика, т.к. частота рецидивов в зависимости от результативности лечения колеблется от 17% до 32% [103]. В известной степени этот выбор

был облегчен результатами клинических исследований, оценивающих не только ближайшие, но и долгосрочные эффекты АБТ (частота повторных обострений, в т.ч. и требующих госпитализации, время до первого обострения ХОБЛ в ходе длительного 6-9-12-месячного проспективного наблюдения) [104–106].

Все вышеизложенное нашло отражение в современных рекомендациях по выбору эмпирической АБТ у больных с обострением ХОБЛ, включающих известные факторы риска неблагоприятного исхода, коррелирующих, в свою очередь, с наиболее вероятными возбудителями (Таблица 7).

## Заключение

Не вызывает сомнений, что основную помощь практикующему врачу при выборе оптимальной эмпирической АБТ больных с ИНДП оказывают клинические

Таблица 7. Выбор эмпирической антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ

Стратификация больных	ОФВ <sub>1</sub> (% от должных величин)	Вероятные возбудители	Антибиотики выбора
Нетяжелое течение ХОБЛ без факторов риска*	>50%	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>	Амоксициллин Макролиды (азитромицин, кларитромицин) Цефалоспорины III
Нетяжелое течение ХОБЛ с факторами риска*	>50%	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ПРП	Амоксициллин/клавуланат «Респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
Тяжелое течение ХОБЛ	30–50%	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ПРП Enterobacteriaceae	Амоксициллин/клавуланат «Респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
Крайне тяжелое течение ХОБЛ	<30%	<i>H. influenzae</i> ПРП Enterobacteriaceae <i>P. aeruginosa</i>	Фторхинолоны (ципрофлоксацин)/«респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин) ± антисинегнойные β-лактамы

\* факторы риска терапевтической неудачи: возраст >65 лет, прием антибиотиков в течение последних 4–6 нед., частые (≥2/12 мес.) обострения ХОБЛ, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ПРП – пенициллинорезистентные пневмококки.

рекомендации, основывающиеся на соответствующей доказательной базе и адаптированные к тому или иному региону с учетом знания структуры локальной антибиотикорезистентности ключевых пневмотропных возбудителей. В этом контексте главной задачей рекомендаций, наряду с очерчиванием ключевых диагности-

ческих и дифференциально-диагностических признаков ИНДП, становится и внедрение в повседневную клиническую практику рационального применения антибиотиков, а именно отказ от их назначения при вирусных/предположительно вирусных ИДП и от использования менее эффективных из них там, где АБТ показана.

## Литература

- Lozano R., Naghavi M., Foreman K., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;380:2095-2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
- Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;80:2224-2260. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
- Murray C.J., Vos T., Lozano R., et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;380:2197-2223. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4
- Fleming-Dutra K.E., Hersh A.L., Shapiro D.J., et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA*. 2016;315:1864-1873. DOI: 10.1001/jama.2016.4151
- Bartlett J.G. Management of respiratory tract infections. 2<sup>nd</sup> Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 1999.
- Kraus E.M., Pelzl S., Szecsenyi J., Laux G. Antibiotic prescribing for acute lower respiratory tract infections (LRTI) – guideline adherence in the German primary care setting: An analysis of routine data. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174584. DOI: 10.1371/journal.pone.0174584
- McCullough A.R., Pollack A.L., Hansen M.P., et al. Antibiotics for acute infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med J Aust*. 2017;207:65-69. DOI: 10.5694/mja.16.01042
- Harbarth S., Balkhy H.H., Goossens H., et al. Antimicrobial resistance: one world, one fight! *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015;4:49. DOI: 10.1186/s13756-015-0091-2
- Zumla A., Memish Z.A., Maeurer M., et al. Emerging novel and antimicrobial-resistant respiratory tract infections: new drug development and therapeutic options. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1136-1149. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70828-X
- Appelbaum P.C. 2012 and beyond: potential for start of a second pre-antibiotic era? *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2062-2068. DOI: 10.1093/jac/dks213
- Gould I.M., Bal A.M. New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance. *Virulence*. 2013;4:185-191. DOI: 10.4161/viru.22507
- Ball P., Baquero F., Cars O., et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:31-40. DOI: 10.1093/jac/49.1.31
- Schappert S.M. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient department, and emergency departments, United States, 1997. *Vital and Health Statistics, Series 13*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1999. DHHS publications no. (PHS) 2000. p. 1714.
- Llor C. Acute bronchitis: aetiology and treatment. *Eur Respir Monogr*. 2013;60:1-17. DOI: 10.1183/1025448x.10016912
- Macfarlane J., Holmes W., Gard P., et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax*. 2001;56:109-114. DOI: 10.1136/thorax.56.2.109
- Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005;26:1138-1180. DOI: 10.1183/09031936.05.00055705
- Benninger M., Segreti J. Is it bacterial or viral? Criteria for distinguishing bacterial and viral infections. *J Fam Pract*. 2008;57(2 Suppl):S5-11.
- Breath sounds. From basic science to clinical practice. Eds. K.N. Priftis, L.J. Hadjileontiadis, M.L. Evar. Springer International Publishing AG; Cham, Switzerland. 2018.
- Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. Community-acquired respiratory tract infections. Guidelines for practitioners. M.: Prem'er MT, Nash Gorod, 2007. 352 p. Russian. (Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. 352 с.)
- 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;192:974-982. DOI: 10.1164/rccm.201501-0017OC

21. Aqassandjan M., Shurin G.V., Ma Y., Shurin M.R. C-reactive protein and lung diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;53:77-88. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.05.016
22. Brink A.J., Van Wyk J., Moodley V.M., et al. The role of appropriate diagnostic testing in acute tract infections: an antibiotic stewardship strategy to minimize diagnostic uncertainty in primary care. *S Afr Med J.* 2016;106:30-37. DOI: 10.7196/SAMJ.2016.v106i6.10857
23. Wark P. Bronchitis (acute). *BMJ Clin Evid.* 2015;7:1508-1536.
24. Ott S.R., Rohde G., Lepper P.M., et al. The impact of viruses in lower respiratory tract infections of the adult. Part II: acute bronchitis, acute exacerbated COPD, pneumonia, and influenza. *Pneumologie.* 2010;64:18-27. DOI: 10.1055/s-0029-1215197
25. Martinez F.J. Acute bronchitis: state of the art diagnosis and therapy. *Compr Ther.* 2004;30:55-69.
26. Liapikou A., Torres A. The clinical management of lower respiratory tract infections. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10:441-452. DOI: 10.1586/17476348.2016.1156537
27. Rohani P., Drake J.M. The decline and resurgence of pertussis in the US. *Epidemics.* 2011;3:183-188. DOI: 10.1016/j.epidem.2011.10.001
28. Masseria C., Krishnarajah G. The estimated incidence of pertussis in people aged 50 years old in the United States, 2006-2010. *BMC Infect Dis.* 2015;15:534. DOI: 10.1186/s12879-015-1269-1
29. Gerber J.S. Improving Outpatient Antibiotic Prescribing: Another Nudge in the Right Direction. *JAMA.* 2016;315:558-559. DOI: 10.1001/jama.2016.0430
30. Evertsen J., Baumgardner D.J., Regnery A., et al. Diagnosis and management of pneumonia and bronchitis in outpatient primary care practices. *Prim Care Respir J.* 2010;19:237-241. DOI: 10.4104/prcj.2010.00024
31. Harris A.M., Hicks L.A., Qaseem A., et al. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016;164:425-434. DOI: 10.7326/M15-1840
32. Smith S.M., Fahney T., Smucny J., Becker L.A. Antibiotic for acute bronchitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD 000245. DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub4
33. Harris A.M., Hicks L.A., Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016;164:425-434. DOI: 10.7326/M15-1840
34. Tan T., Little P., Stokes T. Antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008;337:a437. DOI: 10.1136/bmj.a437
35. Respiratory tract infections (self-limiting): prescribing antibiotics. Clinical guideline [CG69]. Available at: [www.nice.org.uk/CG069](http://www.nice.org.uk/CG069). Accessed 28.10.2015.
36. Kozlov R.S., Zyryanov S.K., Synopalnikov A.I., Ryazantsev S.V., Styrt E.A. Resolution of the Expert Council «Empirical antibacterial therapy of respiratory infections and the risk factors of resistant flora». *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2018;1:28-32. Russian. (Козлов Р.С., Зырянов С.К., Синопальников А.И., Рязанцев С.В., Стырт Е.А. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры. Резолюция совета экспертов. Справочник поликлинического врача. 2018;1:28-32.)
37. Altunajji S.M., Kukuruzovic R.H., Curtis N.C., et al. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD004404. DOI: 10.1002/14651858.CD004404.pub3
38. Macfarlane J. Lower respiratory tract infection and pneumonia in the community. *Semin Respir Infect.* 1999;14:151-162.
39. Hoyert D.L., Xu J. Death: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep.* 2012;61:1-51.
40. Austrian R., Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med.* 1964;60:759-776. DOI: 10.7326/0003-4819-60-5-759
41. Ewig S., Birkner N., Strauss R., et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax.* 2009;64:1062-1069. DOI: 10.1136/thx.2008.109785
42. Cilloniz C., Rodriguez-Hurtado D., Torres A. Characteristics, and management of community-acquired pneumonia in the era of global aging. *Med Sci.* 2018;6:35-52. DOI: 10.3390/medsci6020035
43. Cilloniz C., Ardanuy C., Vila J., Torres A. What is the clinical relevance of drug-resistant pneumococcus? *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22:227-234. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000262
44. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67:71-79. DOI: 10.1136/thx.2009.129502
45. Herrero S.F., Olivas B. Microbiology and risk factors for community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33:220-231. DOI: 10.1055/s-0032-1315634
46. Musher D.M., Abers M.S., Bartlett J.G. Evolving understanding of the causes of pneumonia in adults, with special attention to the role of pneumococcus. *Clin Infect Dis.* 2017;65:1736-1744. DOI: 10.1093/cid/cix549
47. Marchello C., Dale A.P., Thai T.N., et al. Prevalence of atypical pathogens in patients with cough and community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Ann Fam Med.* 2016;14:552-566. DOI: 10.1370/afm.1993
48. Cilloniz C., Torres A., Niederman M., et al. Community-acquired pneumonia related to intracellular pathogens. *Intensive Care Med.* 2016;42:1374-1386. DOI: 10.1007/s00134-016-4394-4
49. Community-acquired pneumonia. Clinical guidelines (project), 2018. Available at: [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru). Russian. (Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации (проект), 2018. Доступно по адресу: [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru).)
50. Gleason P.P., Meehan T.P., Fine J.M., et al. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med.* 1999;159:2562-2572. DOI: 10.1001/archinte.159.21.2562
51. Meehan T.P., Fine J.M., Krumholz H.M., et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA.* 1997;278:2080-2084. DOI: 10.1001/jama.1997.03550230056037
52. 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;164:637-644. DOI: 10.1001/archinte.164.6.637
53. Bjerre L.M., Verheij T.J., Kochen M.M. Antibiotics for community acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;4:CD002109. DOI: 10.1002/14651858.CD002109.pub3
54. Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M., et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Russia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73[suppl\_5]:v14-v21. DOI: 10.1093/jac/dky065
55. Cherazard R., Epstein M., Doan T.L., et al. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Am J Ther.* 2017;24:361-369. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000551
56. 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). *Neth Med J.* 2018;76:4-13.
57. Boyles T.H., Brink A., Calligaro G.L., et al. South Africa guideline for the management of community-acquired pneumonia in adults. *J Thorac Dis.* 2017;9:1469-1502. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.31
58. Garin N., Genne D., Carballo S., et al. B-lactam monotherapy vs B-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1894-1901. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4887
59. Ranzani O.T., Taniguchi L.U., Torres A. Severity scoring systems for pneumonia: current understanding and next steps. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24:227-236. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000468
60. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-250. DOI: 10.1056/NEJM199701233360402
61. Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R., et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58:377-382. DOI: 10.1136/thorax.58.5.377
62. Mandell L.A., 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-S72. DOI: 10.1086/511159
63. Charles P.G., 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;47:375-384. DOI: 10.1086/589754
64. Espana P.P., Capelastegui A., Gorordo I., et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1249-1256. DOI: 10.1164/rccm.200602-1770C
65. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The third international

- consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
66. Zhang Y.Q., Zou S.L., Zhao H., et al. Ceftriaxone combination therapy versus respiratory fluoroquinolone monotherapy for community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2018;36(10):1759-1765. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.01.079
  67. Raz-Pasteur A., Shasha D., Paul M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with B-lactams for adults with community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46:242-248. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.010
  68. Ruhe J., Mildvan D. Does empirical therapy with a fluoroquinolone or the combination of a B-lactam plus a macrolide result in better outcomes for patients admitted to the general ward? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27:115-132. DOI: 10.1016/j.idc.2012.11.004
  69. Postma D.F., van Werkhoven C.H., van Elden L.J., et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1312-1323. DOI: 10.1056/NEJMoa1406330
  70. Hajj E.L., Turgeon R.D., Wilby K.J. Ceftriaxone fosamil for community-acquired pneumonia and skin and skin structure infections: a systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2017;39:26-32. DOI: 10.1007/s11096-016-0417-z
  71. Ortiz-Ruiz G., Vetter N., Isaacs R., et al. Ertapenem versus for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicenter randomized, double-blind studies. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(Suppl 2):ii59-66. DOI: 10.1093/jac/dkh207
  72. Murcia J.M., Gonzales-Comeche J., Marin A., et al. Clinical response to ertapenem in severe community-acquired pneumonia: a retrospective series in an elderly population. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1046-1050. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02843.x
  73. Lisboa T., Salluh J.L., Friedman G. Macrolides and respiratory infection in critically ill patients: what is the next step? *Minerva Anestesiol*. 2016;82:221-229.
  74. Horita N., Otsuka T., Haranaga S., et al. Beta-lactam plus macrolides or beta-lactam alone for community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2016;21:1193-2000. DOI: 10.1111/resp.12835
  75. Chuchalin A.G., Synopalnikov A.I., Kozlov R.S., et al. Clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults, 2014. Available at: www.pulmonology.ru. Russian. (Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых, 2014. Доступно по адресу: www.pulmonology.ru.)
  76. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD Report 2018. Available at: www.copdgold.com.
  77. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A., et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1608-1613. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9908022
  78. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman Sanchez P., et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with COPD. *Thorax*. 2005;60:925-931. DOI: 10.1136/thx.2005.040527
  79. Almagro P., Calbo E., Ochoahe Echaguen A., et al. Mortality after hospitalized for COPD. *Chest*. 2002;121:1441-1448. DOI: 10.1378/chest.121.5.1441
  80. Bafadhel M., McKenna S., Terry S., et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:662-671. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597OC
  81. George S.N., Garcha D.S., Mackay A.J., et al. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2014;44:87-96. DOI: 10.1183/09031936.00223113
  82. Siddiqi A., Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:31-44. DOI: 10.2147/COPD.S1089
  83. Allegra L., Blasi F., Diano P., et al. Sputum color as a marker of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005;99:742-747. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.10.020
  84. Eller J., Ede A., Schaberg T., et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacterial etiology and lung function. *Chest*. 1998;113:1542-1548. DOI: 10.1378/chest.113.6.1542
  85. Lode H., Allewelt M., Balk S., et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection*. 2007;35:143-149. DOI: 10.1007/s15010-007-6078-z
  86. Monso E., Garcia-Aymerich J., Soler N., et al. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiol Infect*. 2003;131:799-804. DOI: 10.1017/S0950268803008872
  87. Garcia-Vidal C., Almagro P., Romani V., et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J*. 2009;34:1072-1078. DOI: 10.1183/09031936.00003309
  88. Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E., et al. Study Group of bacterial infection in COPD. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 1999;116:40-46. DOI: 10.1378/chest.116.1.40
  89. Gallego M., Pomares X., Espasa M., et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2014;14:103. DOI: 10.1186/1471-2466-14-103
  90. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., et al. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204. DOI: 10.7326/0003-4819-106-2-196
  91. Puhan M.A., Vollenweider D.J., Latshang T., Steurer-Stey C.A. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res*. 2007;8:30. DOI: 10.1186/1465-9921-8-30
  92. Vollenweider D.J., Jarrett H., Steurer-Stey C.A., et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD010257. DOI: 10.1002/14651858.CD010257
  93. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic pulmonary obstructive disease in adults in primary and secondary care (partial update). London, National Clinical Guideline Centre, 2004.
  94. Wedzicha J.A., Miravittles M., Hurst J.R., et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;49(3). pii: 1600791. DOI: 10.1183/13993003.00791-2016
  95. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S.L. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117:1638-1645. DOI: 10.1378/chest.117.6.1638
  96. Miravittles M., Kruesmann F., Haverstock D., et al. Sputum color and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: A pooled analysis. *Eur Respir J*. 2012;39:1354-1360. DOI: 10.1183/09031936.00042111
  97. Soler N., Agusti C., Angrill J., et al. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62:29-35. DOI: 10.1136/thx.2005.056374
  98. Llor C., Moragas A., Hernandez S., et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:716-723. DOI: 10.1164/rccm.201206-0996OC
  99. Celli B.R., MacNee W., ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-946. DOI: 10.1183/09031936.04.00014304
  100. Feldman C., Richards G. Appropriate antibiotic management of bacterial lower respiratory tract infections. *F1000 Research*. 2018;7:1121. DOI: 10.12688/f1000research.14226.1
  101. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(Suppl 6):E1-59. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x
  102. Rothberg M.B., Pekow P.S., Lahti M., et al. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2010;303:2035-2042. DOI: 10.1001/jama.2010.672
  103. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., et al. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J*. 2001;17:928-933.
  104. Wilson R., Schentag J.J., Ball P., Mandell L. O68 Study Group. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther*. 2002;24:639-652. DOI: 10.1016/S0149-2918(02)85139-6
  105. Wilson R., Allegra L., Huchon G., et al. Short and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2004;125:953-964. DOI: 10.1378/chest.125.3.953
  106. Ruiz-Gonzalez A., Gimenez A., Gomez-Arbonas X., et al. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007;12:117-121. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00950.x
  107. Miravittles M., Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:1052-1057.