

УДК 616.24-002-022-053.8

Современные руководства по ведению внебольничной пневмонии у взрослых: путь к единому стандарту

И.А. Гучев¹, А.И. Синопальников²¹421-й Военный госпиталь Московского военного округа МО РФ, Смоленск, Россия²Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва, Россия

Внебольничная пневмония (ВП) занимает 4–8-е место в ряду ведущих причин смерти в мире и обуславливает наибольшее число летальных исходов от инфекционных заболеваний в США. В настоящей статье представлен анализ нововведений и различий последних рекомендаций Американского общества инфекционных болезней (АОИБ) и Американского торакального общества (АТО) по ведению больных ВП, в основе которых лежит оценка тяжести течения заболевания. В соответствии с рекомендациями АОИБ в зависимости от выбора места лечения – на дому, в отделении общего профиля, в отделении интенсивной терапии (ОИТ) – различается и тактика антибактериальной терапии. Согласно рекомендациям АТО больных ВП предложено разделять на четыре группы с учетом наличия сопутствующих сердечно-сосудистых и

бронхолегочных заболеваний, других факторов риска, встречи с лекарственноустойчивыми возбудителями (антибиотикорезистентные штаммы *Streptococcus pneumoniae*, энтеробактерий и *Pseudomonas aeruginosa*), а также места лечения (на дому, в отделении общего профиля или ОИТ). И в рекомендациях АОИБ, и в рекомендациях АТО в качестве инструмента для определения места лечения выбрана шкала PORT. В то же время, в согласительных рекомендациях АОИБ и АТО с этой целью предлагается более доступная шкала CURB/CRB-65, к помощи которой следует повторно обращаться в первые несколько часов наблюдения за пациентом.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, ведение больных, руководства.

Current Guidelines for the Management of Adults with Community-Acquired Pneumonia: Way to a Single Standard

I.A. Guchev¹, A.I. Sinopalnikov²¹ Military Hospital N 421, Smolensk, Russia² State Institute for Postgraduate Medical Education of the Ministry of Defense, Moscow, Russia

Community-acquired pneumonia (CAP) is the 4-8th leading killer of people worldwide and the most leading cause of death from infections in US. This article is a review of innovations and differences between the recent

American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines for the management of patients with CAP, which are based on assessment of disease severity. According to IDSA guidelines, decisions on antimicrobial therapy are guided by place of treatment (outpatient settings, general ward or intensive care unit). According to ATS guidelines, all patients with CAP should be divided into 4 groups based on presence of underlying

Контактный адрес:
Игорь Анатольевич Гучев
Эл. почта: iguchev@gmail.com

cardiovascular and lung diseases, other risk factors for multi-drug resistant pathogens (resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*) as well as place of treatment. Both guidelines suggest using PORT score as a tool to determine appropriate place of treatment. However, the most recent

IDSA/ATS consensus guidelines recommend assessment using more available CURB/CRB-65 scores, which should be repeated within the first few hours of observation.

Key words: community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, management, guidelines.

Введение

Начало XXI века характеризуется широким внедрением в клиническую практику рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. Поиск рациональных, экономически обоснованных лечебно-диагностических и профилактических мероприятий касается, в первую очередь, наиболее распространённых заболеваний, в частности *внебольничной пневмонии* (ВП) – одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире [1].

Но не только эпидемиологическая значимость определяет актуальность ВП. Пневмония представляет собой пример глубокой и до настоящего времени недостаточно изученной проблемы взаимодействия двух миров – макро- и микроорганизмов, взаимно приспособляющихся друг к другу и, в определенных случаях, конкурирующих за выживание. В отличие от иных областей интернологии, уникальность лечения инфекционных заболеваний заключается в необходимости уничтожения живого организма. Естественно, что противодействие соответствующим лечебным вмешательствам не заставляет себя долго ждать. За применением *антибиотика* (АБ) неотступно, как тень, следует лекарственная устойчивость, ограничивающая возможности *антибактериальной терапии* (АТ).

Предоставление существующей доказательной базы, необходимой для разработки региональных руководств, – основная задача национальных соглашений, предлагающих оптимальные лечебно-диагностические и профилактические подходы к ведению больных ВП. С начала 90-х гг. XX века подобные документы разрабатываются во многих странах, в том числе и в России [2, 4–22], некоторые из них *de facto* приобрели статус международных стандартов. К последним, в частности, относятся согласительные клинические рекомендации *Американского торакального общества* (АТО) и *Американского общества инфекционных болезней США* (АОИБ) [2], анализу основных положений которых и посвящён настоящий обзор.

Уровни доказательности

Обоснованность положений, предлагаемых для практического применения, – ключевой момент создания национальных руководств [23]. В рас-

сматриваемом документе использована комбинированная система оценок. По аналогии с руководством АОИБ 2003 г. [16] применена трехуровневая шкала М. Kish [23], построенная на оценке качества исследований, подтвердивших то или иное положение (уровни доказательности I–III). Однако высокая степень доказательности не всегда означает целесообразность и возможность их применения в клинической практике. Вот почему в дополнение к уровню доказательности эксперты, исходя из личного практического опыта, рассматривают выдвигаемые положения как «сильные» – безусловно рекомендованные и требующие обоснованного отказа от применения, а также «умеренной силы» и «слабые». Подобный подход, целесообразность которого не вызывала сомнений, оказался весьма привлекательным, и впоследствии понятия «сильные рекомендации» и «слабые рекомендации» были использованы в согласительных рекомендациях по ведению пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком [24].

Эффективность внедрения рекомендаций

Основная задача рассматриваемых рекомендаций – доведение до практического здравоохранения положений комплексного (табл. 1) и своевременного оказания медицинской помощи, поскольку в противном случае эффективность документа снижается.

С момента внедрения клинических рекомендаций ведётся непрерывное изучение результатов их применения. Показатели, используемые для оценки эффективности внедрения руководств на локальном уровне, приведены ниже.

Критерии оценки эффективности внедрения рекомендаций:

- летальность;
- % госпитализированных пациентов, в том числе в ОИТ;
- % отсроченных госпитализаций в ОИТ;
- % случаев неэффективности АТ;
- частота нежелательных реакций;
- частота устойчивости среди традиционных возбудителей ВП;
- длительность пребывания в стационаре;

Таблица 1. Основные положения, требующие отражения в локальных руководствах

Все пациенты с ВП	Только госпитализированные пациенты
Выбор АТ:	Начало АТ в отделении, где установлен диагноз
эмпирическая	Диагностика:
целенаправленная	сроки
Принятие решения о госпитализации	методы
Оценка оксигенации	Профилактика тромбоэмболических осложнений
Принятие решения о госпитализации в ОИТ	Ранняя мобилизация
Программа отказа от курения	Показания для плевральной пункции
Показания к вакцинации	Принятие решения о выписке
Программа реабилитации и диспансеризации	Образовательная программа

- повторные поступления до 30 сут;
- незапланированные обращения в период амбулаторного лечения и реконвалесценции;
- время начала активной трудовой или повседневной деятельности;
- удовлетворённость лечением;
- стоимость лечения.

В лечебно-профилактических учреждениях, активно использующих подходы к ведению больных ВП, регламентируемые современными клиническими рекомендациями, отмечается снижение 30-суточной летальности [25, 26], сокращение числа необоснованных госпитализаций [27–29], уменьшение длительности стационарного этапа лечения [26, 29–32], времени до приёма первой дозы АБ и, как следствие этого, снижение расходов системы здравоохранения и страховых компаний.

Эпидемиология

Заболеваемость ВП у лиц молодого и среднего возраста составляет 1–11,6‰, увеличиваясь до 25–51‰ в старшей возрастной группе. В США, с населением 296 млн жителей, из которых взрослая популяция (≥ 18 лет) достигает 209 млн [3], по поводу ВП за медицинской помощью ежегодно обращаются от 3 до 4,8 млн человек (до 16‰), а из них $>1,3$ млн госпитализируется. Согласно официальной статистике МЗ РФ в 2003 г. во всех возрастных группах заболеваемость составила 4,1‰. Если же исходить из расчётов, то реальная заболеваемость может достигать 14–15‰, а общее число пациентов превышать 1,5 млн человек в год [4].

Течение ВП в 50–80% случаев является нетяжёлым [33, 34], в госпитализации нуждаются $<40\%$ пациентов (например, в Европе доля госпитализируемых больных составляет 8,5–42% [9, 42, 43], а в США – 6–38% [2, 44]), из которых $<10\%$ требуют

помещения в ОИТ или палату интенсивного наблюдения, оснащённую оборудованием для выявления дыхательной недостаточности. Направление больного ВП в ОИТ в 2/3 случаев обусловлено обострением/декомпенсацией сопутствующей патологии [35–41].

При столь невысокой частоте тяжёлой формы заболевания ВП (вместе с гриппом), тем не менее, занимают IV (в Японии [1]) – VIII место (в США [2]) в структуре летальных исходов. Летальность при ВП не превышает 1% у амбулаторных и 12–14% у госпитализированных пациентов [45]. При этом важно подчеркнуть, что частота неблагоприятных исходов при тяжёлом течении ВП, достигающая, по данным отдельных авторов, 40% [46, 47], существенно не отличается от значений этого показателя, которые регистрировались в доантибиотическую эру [48–50].

Существенны и экономические потери, которые влечёт за собой столь высокая заболеваемость ВП. Ежегодные расходы, связанные с лечением данного заболевания в США, составляют \$8,4–10 млрд [51], из них 92% приходится на госпитализированных больных. Лечение 1 пациента в условиях стационара обходится в \$2430–8970, а на дому – в \$300 [52–55]. Для сравнения, лечение 5 млн американцев с хронической сердечной недостаточностью ежегодно обходится в \$2,9 млрд [56], несмотря на более высокую, по сравнению с ВП, распространённость заболевания и необходимость его постоянной медикаментозной коррекции.

Определение

В североамериканских и российских рекомендациях пневмония рассматривается как клинически манифестирующая острая инфекция легочной ткани, объективным признаком которой является выявляемая при лучевом исследовании пневмоническая инфильтрация.

Достоверный диагноз ВП требует рентгенологического подтверждения. Отказ от последнего возможен при лёгком течении заболевания у лиц без факторов риска его неблагоприятного исхода (*уровень доказательности III, рекомендация умеренной силы*) [2, 4].

Одно из условий отнесения пневмонии к рубрике «Внебольничная пневмония» – отсутствие указаний на предшествующую госпитализацию или пребывание в домах длительного медицинского ухода в течение 14 сут до начала заболевания [4, 7].

Приведенное в медицинском словаре Тайбера [57] определение заболевания несколько отличается от традиционного: в нем пневмония рассматривается как воспаление легких, обычно вызываемое бактериями, вирусами и другими патогенными микроорганизмами. Это означает, что любой случай инфильтрации лёгочной ткани, ассоциированной с клинико-лабораторными проявлениями инфекции, должен рассматриваться как пневмония. Такой подход вполне логичен, если учесть, что при первом контакте с пациентом возможность уточнения этиологического диагноза, как правило, отсутствует. Во многих случаях, в отсутствие эпидемиологической настороженности, даже поражение агентами биотерроризма может быть принято за пневмонию.

Вместе с тем следует напомнить, что случаи ВП, связанной с рядом высококонтагиозных микроорганизмов (вирусы, микобактерии, грибы, возбудители особо опасных инфекций), должны рассматриваться в рубриках соответствующих инфекций (грипп, чума, брюшной тиф, корь и др.). Именно такой подход декларируется на страницах Международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра.

Устраивает ли существующее определение пневмонии практическое здравоохранение? Не является ли подход, требующий обязательного рентгенологического подтверждения инфильтрации, порой излишним? Ответ на эти вопросы можно найти в рассматриваемых рекомендациях, а также в рекомендациях, разработанных в ряде европейских стран.

Североамериканские эксперты подчёркивают невысокий уровень доказательности (III) и умеренную силу положения о необходимости лучевого подтверждения диагноза пневмонии. Аналогичный вывод делают эксперты Британского торакального общества, считающие, что рентгенологическое подтверждение инфильтрации не следует рассматривать как необходимый диагностический критерий нетяжёлой пневмонии [9, 58]. Признавая целесообразность рентгенологического исследова-

ния, международные эксперты исходят из реальной доступности этого метода диагностики в лечебно-профилактических учреждениях, а требование об обязательном подтверждении инфильтрата у пациентов, проходящих лечение в амбулаторных условиях, не является категоричным. Это положение не противоречит и рекомендациям Европейского респираторного общества, в которых рентгенологическое исследование признается целесообразным, безусловно, у всех лиц с длительностью симптомов, подозрительных в отношении ВП, превышающей 4 сут [42].

Проблема рутинной (рентгенография или крупнокадровая флюорография органов грудной клетки) лучевой диагностики заключается в её невысокой чувствительности и специфичности. Инфильтративные изменения могут не визуализироваться в первые 2 сут заболевания [59] или, характеризуясь низкой интенсивностью, плохо визуализироваться на фоне имеющихся изменений лёгочной ткани. Отрицательную роль играет и субъективный фактор: высокий процент расхождений при интерпретации снимков рентгенологами (78%-й коэффициент согласия по наличию инфильтрата) [60]. И наконец, лучевая диагностика и выявляемые в ходе нее патологические изменения практически не оказывают влияния на тактику АТ у больных ВП и исходы лечения, за исключением случаев туберкулёза легких и абсцедирования. Данное положение наглядно продемонстрировано в детской популяции [61].

В пользу «терпимого» отношения к отсутствию рентгенологического подтверждения диагноза пневмонии свидетельствуют исследования, демонстрирующие достаточно высокую специфичность клинического обследования. Показано, в частности, что из 236 пациентов с фокальными признаками консолидации лёгочной ткани, выявленными при физическом исследовании, рентгенологические свидетельства инфильтрации имели место в 39% случаев. В противоположность этому, из 87 пациентов с симптомами острого инфекционного заболевания нижних дыхательных путей, но с отсутствием локальных признаков пневмонической инфильтрации, рентгенологически очагово-инфильтративные изменения в легких визуализировались только в 2% случаев [62]. Учёт результатов лабораторной диагностики: прокальцитонин, *C-реактивный белок* (СРБ), изменение содержания лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, сатурация (насыщение) гемоглобина кислородом (SaO_2) – увеличивает вероятность исключения или подтверждения диагноза пневмонии [63–65]. Невысокая чувствительность лучевых методов исследования [62–66], наряду с

приемлемой прогностической ценностью 4 клинических признаков (локальные влажные хрипы, гипертермия $\geq 38^\circ\text{C}$, кашель, гнойная мокрота) [67–70], позволяют быть менее категоричными в стремлении к обязательной рентгенологической верификации диагноза пневмонии в каждом случае [66].

Здесь важно подчеркнуть, что возможность предварительной диагностики пневмонии на основании данных физического и клинического обследования приемлема только для случаев нетяжёлого течения заболевания у пациентов с отсутствием заболеваний, симулирующих или скрывающих локальную акустическую симптоматику [9]. Следование подобной тактике диктует необходимость наблюдения за динамикой симптомов заболевания, в том числе и за изменениями данных физического обследования [71].

Стратификация

Неуклонное повышение стоимости оказания медицинской помощи предопределило необходимость сокращения показаний для госпитализации и разработку понятных алгоритмов лечения. При первичном осмотре больного ВП врачи нередко переоценивают риск неблагоприятного течения заболевания [72], что приводит к необоснованной госпитализации. Впрочем, может иметь место и обратная ситуация [73].

Важной составляющей корректного ведения больного ВП является оценка тяжести течения и риска неблагоприятного исхода заболевания. На основании этих показателей определяется место лечения, перечень диагностических процедур и тактика АТ. В рассматриваемых рекомендациях выделено 3 группы пациентов, лечение которых осуществляется в амбулаторных, стационарных условиях или в ОИТ.

В предшествующих североамериканских, австралийских и некоторых европейских рекомендациях основой стратификации больных ВП служила прогностическая шкала PORT с определением *индекса тяжести пневмонии* (PSI), характеризующегося невысокой специфичностью в определении группы пациентов, нуждающихся в лечении в ОИТ [36]. Так, в частности, в исследовании M. Valencia и соавт. [74] было показано, что только 20% пациентов пожилого возраста, имевших V класс риска по шкале PORT, следовало вести в условиях ОИТ [74]. К аналогичным выводам, указывающим на высокую вероятность помещения в ОИТ пациентов с низким риском летального исхода (27% пациентов I–III класса по шкале PORT), пришли и другие исследователи [75].

Когда стали очевидны ограничения шкалы PORT и невысокая степень приверженности врачей к ее применению в повседневной клинической практике [44, 76, 77], североамериканские эксперты [78] отдали предпочтение европейской прогностической шкале CURB-65/CRB-65 [C (confusion) – сознание: дезориентация в пространстве, времени и собственной личности, U (urea) – азот мочевины крови >7 ммоль/л (20 мг/дл), R (respiratory rate) – ЧД ≥ 30 мин⁻¹, B (blood pressure) – артериальное давление: САД <90 мм рт. ст. или ДАД ≤ 60 мм рт. ст., 65 – возраст ≥ 65 лет. 1 фактор = 1 балл].

Подобно шкале PORT шкала CURB (CRB)-65 характеризуется высокой отрицательной и низкой положительной прогностической ценностью в предсказании летального исхода [79, 80]. Впрочем, шкала CURB (CRB)-65 также не свободна от недостатков. Так, в ретроспективном исследовании с участием 408 больных ВП при определении целесообразности их помещения в ОИТ (61% vs. 86%; $p=0,01$) и предсказании 30-суточной летальности (62% vs. 94%; $p=0,001$) прогностическая оценка по шкале CURB-65 (баллы ≥ 3) оказалась менее эффективной, чем по шкале PORT (IV–V классы) [77]. Недостатки шкалы CURB-65 были продемонстрированы и в других исследованиях [77, 79], а исключение одного из ключевых параметров – азота мочевины крови – мало влияло на точность прогностической оценки в определении риска летального исхода, потребности в проведении искусственной вентиляции лёгких и инотропной поддержки [81]. Ограничения при использовании шкалы CURB-65 связаны, главным образом, с наличием сопутствующих заболеваний, обуславливающих повышение уровня азотемии, а также с нарушением сознания, не связанным с ВП. Невысокая положительная прогностическая ценность CURB-65 отмечена при ВП, вызванной метициллиноустойчивыми штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA) [79].

Использование шкал PSI и CURB-65/CRB-65 позволяет выделить категорию пациентов, не требующих госпитализации по медицинским показаниям [79, 80] (*уровень доказательности I, сильные рекомендации*). При этом эксперты подчёркивают ведущую роль лечащего врача и его ключевое влияние на тактику ведения больного (*уровень доказательности II, сильные рекомендации*). Так, например, пожилые больные ВП, страдающие рядом стабильно протекающих/компенсированных заболеваний внутренних органов и отнесенные в соответствии со шкалой PORT к IV и V прогностическим классам, могут наблюдаться в домашних условиях без ущерба конечной эффективности лечения [30].

Место лечения

Как уже говорилось выше, приоритет в выборе места лечения больного ВП принадлежит лечащему врачу, опирающемуся на одну из доступных прогностических шкал – PORT или CURB (CRB)-65. Алгоритм действий при использовании шкалы CURB-65 следующий: при наличии 2 признаков – госпитализация в общую палату или, при возможности, лечение на дому (*уровень доказательности III, рекомендация умеренной силы*); при наличии 3–5 признаков – предпочтительна госпитализация в ОИТ. В разгаре заболевания, по крайней мере в первые часы госпитализации, целесообразна оценка показателей в динамике.

Подобному подходу с использованием шкалы CURB отдают предпочтение авторы европейских [42, 58], российских [4] и японских [1] рекомендаций. В последнем случае шкала CURB претерпела определенные изменения: пограничные значения возраста для мужчин и женщин были повышены до 70 и 75 лет соответственно, а также введены дополнительные критерии госпитализации в ОИТ: $\text{SaO}_2 \leq 90\%$ ($\text{PaO}_2 \leq 60$ мм рт. ст.) и признаки дегидратации.

В тактическом плане особую группу представляют больные тяжелой ВП, течение которой осложняется развитием септического шока или острой дыхательной недостаточностью (табл. 2). Наличие перечисленных признаков определяет необходимость экстренной, минуя приёмное отделение, госпитализации в ОИТ (*уровень доказательности II, сильные рекомендации*). Аналогичная тактика применима и к пациентам, у которых выявлено ≥ 3 малых критериев тяжелой пневмонии (*уровень доказательности II, рекомендации умеренной силы*). Данный подход обеспечивает своевременное выявление тяжёлых форм сепсиса и дыхательной недостаточности, отсутствовавших на момент первичного осмотра.

Следует напомнить, что до сих пор понятие «тяжелая ВП» не является общепризнанным. С клинической точки зрения, тяжелая ВП определяется как заболевание, осложнённое острой дыхательной недостаточностью и/или тяжёлым сепсисом (септическим шоком), представляющими угрозу для жизни и требующими проведения интенсивной терапии [4, 82–84]. Но даже если охарактеризовать тяжелую ВП подобным образом, то проблема полностью не решается, поскольку в данную группу могут попасть пациенты, тяжесть состояния которых обусловлена обострением (декомпенсацией) сопутствующей патологии. Вполне очевидно, что в этом случае тактика АТ не обязательно должна соответствовать рекомендациям, предлагаемым для

Таблица 2. Критерии тяжёлой ВП

Малые критерии

- Частота дыхания ≥ 30 /мин
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
- Мультилобарная инфильтрация
- Оглушение, дезориентация
- Уремия (азот мочевины крови >20 мг/дл)
- Лейкопения ($<4 \times 10^9/\text{л}$)*
- Тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$)
- Гипотермия (ректально <36 °С)
- Гипотензия, требующая интенсивной объём-заместительной терапии

Большие критерии

- Потребность в искусственной вентиляции легких**
- Септический шок

Дополнительные критерии

- Гипогликемия у пациента без сахарного диабета
- Острая алкогольная интоксикация
- Алкогольный абстинентный синдром
- Гипонатриемия
- Необъяснимый метаболический ацидоз или повышенный уровень лактата
- Цирроз печени
- Аспления

Примечание: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – давление O_2 артериальной крови в мм рт. ст./фракция O_2 во вдыхаемой воздушной смеси.

* Только как следствие инфекции; ** $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$

случаев лечения ВП в ОИТ. Во избежание избыточной АТ целесообразно в каждом конкретном случае наряду с оценкой клинических симптомов учитывать рентгенологическую характеристику очагово-инфильтративных изменений в легких, их динамику, а также данные дополнительных методов исследования – ЭКГ, уровень прокальцитонина в сыворотке крови, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (диагностически значимые значения этого показателя в случаях тяжелой ВП – <250), определение легионеллезного и пневмококкового антигенов в моче и др.

Диагностические исследования

Обязательные исследования

Пульсоксиметрия ($\text{SaO}_2 < 90\%$) – обязательный скрининговый метод, применение которого должно рассматриваться при оценке качества оказания медицинской помощи. У лиц, не имеющих чётких признаков ВП и гипоксемии, это исследование в определенной степени приобретает дифференциально-диагностическое значение. Снижение показателя сатурации повышает вероятность госпитализации даже в случаях

минимального риска неблагоприятного исхода заболевания [85].

Рентгенологическое исследование – стандарт диагностики ВП. Выявление в боковой проекции плеврального экссудата с высотой слоя жидкости >5 см служит показанием для выполнения диагностической плевральной пункции. При тяжёлом состоянии больного АТ проводится и при отсутствии рентгенологического подтверждения наличия инфильтративных изменений в легких. Повторное рентгенологическое исследование выполняется через 2 сут. Отсутствие признаков пневмонической инфильтрации и подтверждение неинфекционной природы имеющихся симптомов служат основанием для прекращения АТ.

Факультативные исследования

Бактериологическая диагностика. Целесообразность рутинной этиологической диагностики ВП является предметом постоянных дискуссий. Необходимость ее проведения очевидна в тех случаях, когда выявление возбудителя способно повлиять на исходы лечения (*сильные рекомендации*) или на эпидемическую ситуацию. Поддержка выбора антибиотиков максимально узкого спектра действия – важное преимущество, обеспечиваемое при уточнении этиологического диагноза ВП. Основные показания для проведения исследований, уточняющих этиологию ВП у госпитализированных пациентов, приведены в табл. 3 (*уровень доказательности I, рекомендации умеренной силы*). В остальных случаях, в том числе у лиц, не требующих стационарного лечения, этиологическая расшифровка редко влияет на эффективность эмпирической АТ и рассматривается как необязательный метод диагностики.

Несомненно, принцип выборочного отношения к пациентам при решении вопроса о целесообразности этиологической диагностики пневмонии рационален [86]. (Материалом для исследования служат мокрота и эндотрахеальный аспират, полученный вскоре после интубации. Оптимальное время исследования – до начала или в первые часы АТ. Отсутствие *S. aureus* и грамотрицательных бактерий в качественной мокроте или аспирате – аргумент в пользу этиологической роли иных микроорганизмов.)

Однако в условиях глобального роста резистентности вряд ли следует игнорировать преимущества этиологической диагностики, являющейся основой для целенаправленной антимикробной химиотерапии. Руководствуясь этими соображениями, эксперты АОИБ/АТО впервые при обследовании больных тяжелой ВП в дополнение к легионеллэ-

ному рекомендуют и иммунохроматографический пневмококковый тест. Положительные результаты последнего у пациентов с тяжелой ВП позволяют при отсутствии факторов риска лекарственной устойчивости возбудителя безопасно ограничить спектр назначаемых антибиотиков бензилпенициллином или аминопенициллинами. Исключением из этого правила являются больные с пневмококковой пневмонией и бактериемией, поскольку применительно к данной клинической ситуации существуют доказательства преимущества комбинированной антибиотикотерапии над монотерапией [87–89].

Помимо идентификации бактериальных возбудителей эксперты рекомендуют использование экспресс-тестов для диагностики вирусной этиологии ВП (респираторный синцитиальный вирус, вирусы гриппа А, В, H5N1). С практической точки зрения применение этих тестов обоснованно у госпитализированных пациентов при выявлении ограниченных, не объясняющих тяжесть течения ВП, очагово-инфильтративных изменений, а также в случаях неэффективности «рациональной» АТ, особенно в периоды подъема заболеваемости вирусными респираторными инфекциями.

Выявление скрытой недостаточности надпочечников. При развитии у больных с тяжелым течением ВП гипотензии, не корригируемой адекватной инфузионной терапией, целесообразно проведение теста с кортикотропином (адренкортикотропным гормоном) для выявления скрытой надпочечниковой недостаточности (*уровень доказательности II, рекомендации умеренной силы*). Положительные результаты теста служат основанием для назначения гидрокортизона.

Лечение

Антибактериальная терапия. Тактика эмпирической АТ в обсуждаемых рекомендациях практически не отличается от таковой в ранее опубликованных руководствах АТО и АОИБ (табл. 4). Это объясняется тем, что, во-первых, накопленные за последнее время данные свидетельствуют о сопоставимой клинической эффективности различных режимов АТ при нетяжелой ВП [88, 90–94], а во-вторых, подтверждена целесообразность комбинированной АТ (бета-лактамы + макролид, «респираторный» фторхинолон или доксициклин) при тяжелой ВП, прежде всего пневмококковой этиологии. В поддержку целесообразности комбинированной АТ у больных с тяжелой ВП приводится достаточное количество исследований [95–98]. Так, в частности, было показано, что у больных ВП пожилого и старческого возраста комбинированная терапия – бета-лактамы («ингибиторозащищенные»

Таблица 3. Показания для проведения этиологической диагностики ВП

Показания	Посев крови	Посев мокроты	Легионеллёзный ИХТ ^а	Пневмококковый ИХТ ^а	Другие
Поступление в ОИТ	☑	☑	☑	☑	☑ ^б
Неэффективность АТ в амбулаторных условиях	–	☑	☑	☑	–
Полости распада	☑	☑	–	–	☑ ^в
Лейкопения	☑	–	–	☑	–
Алкоголизм	☑	☑	☑	☑	–
Тяжёлые хронические болезни печени	☑	–	–	☑	–
Тяжёлая ХОБЛ, структурные болезни лёгких	–	☑	–	–	–
Аспления	☑	–	–	☑	–
Недавнее (2 нед) путешествие ^г	–	–	☑	–	☑
Плевральный выпот	☑	☑	☑	☑	☑ ^д
Пневмококковый ИХТ ^а	☑	☑	–	–	–
Легионеллёзный ИХТ ^а	–	☑	–	–	–

Примечание: ^а – иммунохроматографический тест;

^б – эндотрахеальный аспират (у интубированных), возможен бронхоальвеолярный лаваж;

^в – целенаправленная диагностика туберкулёза, пневмомикозов;

^г – возможность воздействия инфицированного аэрозоля (гостиницы, круизные лайнеры);

^д – торакоцентез, культуральное исследование плевральной жидкости.

аминопенициллины, цефалоспорины III–IV поколения) в сочетании с азитромицином – имеет превосходство перед монотерапией левофлоксацином [98]. Однако недостатком цитируемого исследования являлось применение субоптимальной дозы левофлоксацина (500 мг в сутки) и отсутствие данных по эффективности монотерапии истинными «респираторными» фторхинолонами – моксифлоксацином или гемифлоксацином. Помимо этого, превосходство комбинированного лечения над монотерапией удалось продемонстрировать только в группе больных ВП, отнесенных к V классу риска по шкале PORT, в которой 30-суточная летальность составила 18,4 и 36,6% соответственно ($p = 0,05$).

В ряду возможных объяснений превосходства комбинированной АТ при тяжелой ВП следует указать на иммуномодулирующий, антиоксидантный и синергидный с бета-лактамами эффекты макролидов. Вместе с тем преимущества комбинированной АТ над адекватной монотерапией не были доказаны при ВП без бактериемии.

В то же время имеются свидетельства сопоставимой эффективности моно- и комбинированной АТ пневмококковой ВП у госпитализированных пациентов. Так, в ходе ретроспективного исследования S. Harbarth и соавт. [99] не удалось подтвердить повышение летальности у лиц с тяжёлым пневмококковым сепсисом и септическим шоком при монотерапии бета-лактамами. К аналогичным

выводам пришли J. Aspa [100] и ряд других авторов [101], исследовавших влияние высокого уровня резистентности (МПК пенициллина ≥ 4 мкг/мл) *S. pneumoniae* на результаты АТ бета-лактамами. Но поскольку исследований, посвящённых оценке безопасности монотерапии пенициллином больных с тяжёлой пневмококковой ВП, недостаточно, то это не позволяет рекомендовать подобную тактику лечения к широкому применению.

Дополнительного обсуждения заслуживает рекомендация по применению эртапенема у больных ВП, госпитализированных в отделения общего профиля. Перечень показаний к его назначению ограничивается случаями инфекции, вызванной устойчивыми к пенициллину пневмококками (МПК ≥ 1 мкг/мл [45, 102]) и возбудителями семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующими β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Применение АБ, в частности цефалоспоринов, макролидов с длительным периодом полувыведения или «респираторных» фторхинолонов, в предшествующие 3 мес – основное условие, определяющее возможность эмпирического применения этого карбапенема [103].

Высокая терапевтическая эффективность эртапенема [104, 105] не должна заслонять возможных неблагоприятных последствий его широкого применения. Прежде всего речь идет о влиянии на селекцию неферментирующих грамотрицательных бактерий, синтезирующих карбапенемазы [106],

Таблица 4. Современные рекомендации по антибактериальной терапии ВП у взрослых

Группы стратификации	Рекомендации						
	Американского общества инфекционных болезней/Американского торакального общества, 2007	Американского торакального общества, 2001 ^а	Американского общества инфекционных болезней, 2003	Британского торакального общества, 2004	Европейского респираторного общества, 2005	Японского респираторного общества, 2005 ^б	
1	2	3	4	5	6	7	
Амбулаторные больные без факторов риска ^б	Макролид (уровень доказательности I, сильные рекомендации) доксициклин (уровень доказательности III, слабые рекомендации)	Макролид Доксициклин ^г	Макролид Доксициклин	Амоксициллин ^{г,д} Макролид	Амоксициллин Тетрациклины Макролид	Амоксициллин Тетрациклины Макролид	
Амбулаторные больные с факторами риска ^в	«Респираторный» фторхинолон ^е (или бета-лактам) + макролид (уровень доказательности I, сильные рекомендации)	Бета-лактамы + макролид (доксициклин) «Респираторный» фторхинолон	«Респираторный» фторхинолон ^ж Макролид ^з + аминопенициллин ^и Макролид ^к	Амоксициллин ^л Макролид	«Респираторный» фторхинолон (при риске устойчивости к основным препаратам)		
Больные с риском аспирации	Не классифицируются	Не классифицируются	Амоксициллин/клавуланат	Не классифицируются	Не классифицируются	Не классифицируются	
Больные гриппом, осложненным бактериальной суперинфекцией	Не классифицируются	Не классифицируются	«Респираторный» фторхинолон или бета-лактамы ^г	Не классифицируются	Не классифицируются	Не классифицируются	
Больные в регионах с высокой распространенностью эритромициноустойчивого <i>S. pneumoniae</i> ^м (≥25%)	«Респираторный» фторхинолон; β-лактамы + макролид (уровень доказательности III, рекомендации умеренной силы)	Не классифицируются	Не классифицируются	Не классифицируются	При множественной устойчивости <i>S. pneumoniae</i> – «респираторный» фторхинолон		
Госпитализированные больные	«Респираторный» фторхинолон Бета-лактамы + макролид (уровень доказательности I, сильные рекомендации)	Азитромицин, «респираторный» фторхинолон; Бета-лактамы + доксициклин	«Респираторный» фторхинолон; Бета-лактамы + макролид	1.Амоксициллин или макролид ^н . 2.Амоксициллин, ампициллин или пенициллин + макролид. «Респираторный» фторхинолон ^п (левофлоксацин 500 мг/сут)	Бета-лактамы ± макролид	Пенициллины Макролиды Миноциклин	

Окончание табл. 4

	1	2	3	4	5	6	7
Больные, госпитализированные в ОИТ	Бета-лактамы ^а + азитромицин (уровень доказательности II) или + «респираторный» фторхинолон (уровень доказательности I, сильные рекомендации); «Респираторный» фторхинолон + азтреонам ^п	Бета-лактамы + макролид (азитромицин) или + «респираторный» фторхинолон	Бета-лактамы + макролид или «респираторный» фторхинолон ± клиндамицин	Бета-лактамы + макролид	Бета-лактамы + макролид	Цефалоспорины + макролид или «респираторный» фторхинолон	Карбапенемы + макролид или «респираторный» фторхинолон
Больные с факторами риска <i>P. aeruginosa</i> -инфекции	Антисинтетичные бета-лактамы ^б или азтреонам + левофлоксацин/ципрофлоксацин или азитромицин или аминогликозид + азитромицин или аминогликозид + левофлоксацин/ципрофлоксацин (уровень доказательности III, рекомендации умеренной силы)	Антисинтетичные бета-лактамы (азитромицин) + ципрофлоксацин + аминогликозид + «респираторный» фторхинолон	Антисинтетичные бета-лактамы + ципрофлоксацин + аминогликозид + «респираторный» фторхинолон (или + макролид) Азтреонам + «респираторный» фторхинолон ± аминогликозид	Не классифицируются	Не классифицируются	Антисинтетичные бета-лактамы + ципрофлоксацин	Не классифицируются. Цефалоспорины III–IV поколения или азтреонам + клиндамицин
Больные с фактором риска внебольничной метилглицеринрезистентной <i>S. aureus</i> -инфекции	Линезолид, ванкомицин (уровень доказательности III, рекомендации умеренной силы)	Не рассматривается	Не рассматривается	Линезолид, ванкомицин	Линезолид, ванкомицин	Не рассматривается	Не классифицируются. Ванкомицин + аминогликозид

Примечание. ^а Впервые отдельно выделены категории риска антибиотикоустойчивости *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*;

^б Стратификация больных и тактика АТ основываются на выделении ВП, ассоциированной со *S. pneumoniae* (иммунохроматографический тест) и «атипичными» возбудителями (клинические и лабораторные данные). Предложены критерии вероятной «атипичной» и бактериальной ВП;

^в Хронические сердечно-сосудистые, бронхолегочные заболевания, сахарный диабет, заболевания печени, почек; алкоголизм; злокачественные новообразования, аспления, иммунодефицитные заболевания/состояния; применение антибактериальных препаратов в предшествующие 3 мес.;

^г При переносимости макролидов;

^д Доза амоксициллина 500–1000 мг×3р/сут, перорально;

^е Доза амоксициллина 500–1000 мг×3р/сут в рекомендациях АОИБ/АТО, 2007 г.), гатифлоксацин (в рекомендациях АОИБ, 2003);

^ж Без указания дозы левофлоксацина;

^з Кларитромицин, азитромицин; в рекомендациях ЕРО (2005 г.) добавлен рокситромицин;

^и Высокие дозы амоксициллина или «ингибиторозащитного» аминопенициллина;

^к Монотерапия макролидами при отсутствии указаний на предшествующую АТ;

^л Высокие дозы амоксициллина (3,0 г/сут), амоксициллина/клавуланата; цефтриаксон, цефепим;

^м Больные, госпитализированные по социальным показаниям; в связи с обострением сопутствующей патологии; нетяжелое течение ВП;

^н В подавляющем большинстве случаев не должен рассматриваться как препарат выбора;

^о Цефотаксим, цефтриаксон, «ингибиторозащитный» аминопенициллин (в рекомендациях ФОИБ 2003 г. – дополнительно эртапенем; в рекомендациях АТО, 2001 г. – высокие дозы ампициллина; в рекомендациях ЕРО, 2005 г. – бензилпенициллин);

^п При переносимости пенициллина;

^р Пиперациллин/тазолам, меропенем, имипенем, цефепим.

а также ванкомициноустойчивых энтерококков [107]. Так, в частности, было показано более выраженное, чем у других карбапенемов, повышение МПК эртапенема в отношении энтеробактерий, синтезирующих БЛРС [108–110].

Клинические и эпидемиологические последствия подобных изменений пока неизвестны, однако влияние на микроэкологию стационара/отделения вполне возможно. Помимо этого следует более пристально отнестись и к вопросу о «взаимоотношениях» эртапенема и *S. pneumoniae*. Как оказалось, устойчивые к антибиотику штаммы были выделены в Корее и во Вьетнаме ещё до начала его широкого применения [105]. И хотя эти частные данные не следует переносить на популяцию, тем не менее отсутствие исследований, посвящённых динамике распространения резистентных микроорганизмов при применении эртапенема, требует тщательной оценки показаний к назначению препарата.

Время начала антибактериальной терапии.

В ходе ретроспективных исследований было продемонстрировано снижение летальности среди госпитализированных больных ВП пожилого и старческого возраста при раннем (в первые 4–6 ч с момента обращения за медицинской помощью) начале адекватной АТ. Однако выполненные в последующем проспективные исследования не выявили подобной связи. Учитывая имеющиеся разногласия, экспертами АОИБ /АТО, тем не менее, при установлении определённого или вероятного диагноза ВП подтверждается целесообразность по возможности раннего введения АБ. По их мнению, не следует откладывать введение 1-й дозы АБ в ожидании перевода пациента в лечебное отделение (если он находится в приемном отделении стационара) или его госпитализации (*уровень доказательности III, рекомендации умеренной силы*). Особенно это касается случаев тяжелой ВП, когда промедление с началом АТ может иметь драматические последствия.

Длительность антибактериальной терапии.

Согласно существующим рекомендациям средняя длительность АТ при применении большинства АБ составляет 5–10 сут (*уровень доказательности I, рекомендации умеренной силы*). Исключением из общего правила является азитромицин, уникальная фармакокинетика которого позволяет ограничивать лечебный период 1*–5 днями [111]. Согласно данным метаанализа, выполненного J. Li и соавт.

[113], различий в эффективности АТ длительностью до 7 и более 7 суток при нетяжёлой ВП выявлено не было. Прекращение приема АБ должно быть максимально ранним, а основные условия его отмены – стойкая апирексия в течение 48–72 ч и не более 1 симптома клинической нестабильности (*уровень доказательности II, рекомендации умеренной силы*). В большинстве случаев при проведении адекватной АТ эти условия достигаются по прошествии 3–7 сут.

Если факт сохранения эффективности АТ у больных ВП при сокращении лечебного периода до 5 сут не вызывает сомнений, то возможность дальнейшей минимизации сроков приема АБ требует изучения. Важный шаг в этом направлении был сделан в последние годы в ходе оценки перспектив применения амоксициллина [114–116] и цефалоспоринов [117] в течение 3–4 дней. С учётом данных метаанализа [93], указывающих на отсутствие различий в эффективности бета-лактамов и АБ, активных в отношении «атипичных» возбудителей, при нетяжёлой ВП, а также доказательств сопоставимой терапевтической результативности препаратов для парентерального и перорального приёма при нетяжёлой ВП [94], концепция коротких курсов терапии бета-лактамами представляется вполне реальной.

В поддержку коротких курсов АТ можно привести и свидетельства эффективности 8-дневной АТ при нозокомиальной пневмонии [14] и высокой частоте эрадикации «типичных» возбудителей ВП, в частности пневмококка, к 3 суткам лечения [118]. Всё это оживило интерес к проблеме сокращённых сроков длительности АТ при амбулаторных формах заболевания [116]. К сожалению, ограниченное число исследований не позволяет рекомендовать продолжительность приема АБ менее 5 сут.

В рассматриваемых рекомендациях оговариваются показания и для увеличения сроков лечения. В отличие от ранее опубликованных североамериканских и европейских рекомендаций, указывавших на необходимость длительной АТ при хламидийной и легионеллезной инфекциях, авторы настоящего документа подчеркивают, что увеличение сроков терапии оправдано только в случаях развития легочных или внелегочных осложнений (эмпиема плевры, абсцесс лёгкого, менингит, эндокардит и др.), а также при выделении микроорганизма, устойчивого к используемому АБ (*уровень доказательности III, рекомендации слабой силы*).

Неантибактериальная терапия. Единственным показанием к применению активированного дротрекогина-альфа является септический шок, особенно пневмококковой этиологии [119]. Для

* В настоящее время стала доступна новая лекарственная форма азитромицина с медленным высвобождением, позволяющая больному принимать всю курсовую дозу препарата (2,0 г) за один прием [112]. В рекомендациях АОИБ/АТО данная схема терапии не рассматривается.

достижения оптимального эффекта препарат вводится в первые 24 ч с момента развития гипотензии, не корригируемой инфузионной терапией (*уровень доказательности II, рекомендации слабой силы*).

Применение глюкокортикоидов (ГКС) в дозе, эквивалентной 200–300 мг в сутки гидрокортизона, показано при развитии септического шока на фоне неадекватного ответа на кортикотропин (адренокортикотропный гормон), что свидетельствует о скрытой надпочечниковой недостаточности (*уровень доказательности II, рекомендации умеренной силы*). В ходе терапии ГКС необходимо тщательно мониторировать уровень гликемии.

Пневмония, «не отвечающая» на терапию

Понятие «пневмония, не отвечающая на терапию» включает следующие состояния: отсутствие раннего (в первые 3 сут) улучшения или ухудшение, сопровождающееся развитием острой дыхательной недостаточности или септического шока в эти же сроки. Ухудшение в более поздние сроки чаще связано с прогрессированием/декомпенсацией сопутствующих заболеваний или нозокомиальной суперинфекцией. Ещё одним проявлением отсутствия «ответа» на проводимую АТ может быть сохранение очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме более 1 мес. Впрочем, в последнем случае тщательное обследование позволяет в 20% случаев установить альтернативную пневмонии природу этих изменений.

К сожалению, в рассматриваемых рекомендациях отсутствуют унифицированные определения, описывающие случаи ВП, «не отвечающей» на АТ. С учетом доступной информации нам представляется целесообразным использование нижеследующих понятий.

- **Прогрессирующая пневмония** – острый процесс, определяемый как клиническое ухудшение и характеризующийся увеличением размеров пневмонической инфильтрации на $\geq 50\%$ в первые 24 ч от начала АТ [18]. К этому понятию, очевидно, относятся также случаи ВП, осложненные острой дыхательной недостаточностью и септическим шоком, развившимися через 72 ч от начала лечения [120, 121].

- **Медленно разрешающаяся (затяжная) пневмония** – отсутствие полного рентгенологического разрешения на 28-е сутки на фоне клинически эффективной АТ [4]. Во многих случаях сохранение инфильтрации в указанные сроки отражает естественное течение заболевания. Наиболее характерно затяжное рентгенологическое выздоровление для легионеллезной, стафилококковой, клебсиеллез-

ной ВП, пневмонии у лиц с ХОБЛ, бронхиальной астмой, ВП у лиц пожилого возраста и др.

- **Неразрешающаяся пневмония** – клинический синдром, при котором, несмотря на проведение потенциально эффективной АТ в течение не менее 10 сут, состояние пациента не улучшается или ухудшается, или же очагово-инфильтративные изменения не разрешаются в течение 12–14 нед от начала заболевания [122–124].

Возможные показатели внедрения

Показатели внедрения – это перечень критериев, которые могут помочь в оценке как распространенности соответствующих клинических рекомендаций, так и эффекта от их внедрения в реальную практику здравоохранения. Такими критериями могут быть показатели самого заболевания, его исходы или и то и другое вместе. Приверженность врачей положениям рекомендаций (комплаентность), составляющая 80–90%, признается вполне приемлемой.

Экспертами АОИБ/АТО отобраны 4 специфических показателя внедрения, три из которых сфокусированы на лечении и один – на профилактике заболевания.

1. Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия ВП должна соответствовать клиническим рекомендациям. Имеются данные, доказывающие, что следование клиническим рекомендациям коррелирует со снижением летальности, стоимости лечения и длительности пребывания больных ВП в стационаре. Причины уклонения от рекомендаций (некомплаентность) должны четко документироваться в истории болезни.

2. Первая доза антибиотика для больных ВП, которым показана госпитализация, должна быть введена в приемном отделении стационара. В отличие от предыдущих рекомендаций, в настоящих рекомендациях не указывается конкретный временной интервал, в течение которого должно осуществиться данное лечебное вмешательство.

3. Следует анализировать сведения о летальности больных ВП, находившихся в отделениях общего профиля, ОИТ или палатах, сопоставляя их с возможностями тщательного мониторинга состояния больных. Хотя уже существуют способы прогнозирования летальности и тяжести заболевания, например шкалы PORT и CURB-65, ни один из них нельзя признать вполне надежным. Помимо этого, пристальное внимание следует уделять количеству больных тяжелой ВП (в соответствии с принятыми критериями), которые первоначально направлялись не в ОИТ, а в отделения общего профиля.

4. Важным показателем внедрения является процент больных ВП высокого риска, которым осуществлялась вакцинопрофилактика против гриппа и пневмококковой инфекции. Целевое значение этого показателя – охват иммунизацией 90% соответствующих категорий лиц в возрасте ≥ 50 лет.

Заключение

Среди препятствий, стоящих на пути продвижения рекомендаций, следует указать на известные противоречия между соответствующими документами, подготовленными различными научными обществами. Впрочем, путь преодоления этого препятствия представляется очевидным. Подобно тому, как, например наступление «единым фронтом» привело к созданию согласительных международных рекомендаций по ведению пациентов с бронхиальной астмой (Global Initiative for

Asthma – GINA) или хронической обструктивной болезнью легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD), целесообразно предпринять консолидированные усилия экспертов авторитетных международных организаций и научных обществ по разработке единых рекомендаций, свободных от существующих противоречий. И с публикацией согласительных рекомендаций АОИБ/АТО первый успешный шаг в этом направлении сделан.

Впрочем, создание подобных рекомендаций не освобождает от их «индивидуального прочтения» в отдельно взятой стране или регионе с учетом локальной антибиотикорезистентности, географической вариабельности этиологии ВП, сложившихся лечебных традиций и особенностей организации медицинской помощи на амбулаторном и госпитальном этапах.

Литература

1. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2006, with chartbook on trends in the health of Americans. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/has/has06.pdf>. Accessed 21 February 2007.
2. 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):S27-72.
3. Miyashita N., Matsushima T., Oka M., et al. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med* 2006; 45:419-28.
4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 8:54-86.
5. Antibiotic Expert Group. Therapeutic Guidelines: Antibiotic. 13 ed. North Melbourne, Australia: Therapeutic Guidelines Limited, 2006.
6. Antibiotic Writing Group. Therapeutic Guidelines: Antibiotic. 12 ed. North Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited, 2003.
7. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 31:347-82.
8. Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., et al. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *The Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1998; 26:811-38.
9. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56(Suppl 4): IV1-64.
10. Conference Report. Infections des voies respiratoires. Conference de consensus en therapeutique anti-infectieuse. *Med Mal Infect* 1991; 21:1-8.
11. Dorca J., Bello S., Blanquer J., et al. [The diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. SEPAR. Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica]. *Arch Bronconeumol* 1997; 33:240-6.
12. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 1998; 11:986-91.
13. Gialdrone Grassi G., Bianchi L. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Italian Society of Pneumology. Italian Society of Respiratory Medicine. Italian Society of Chemotherapy. Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50:21-7.
14. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *The British Thoracic Society. Br J Hosp Med* 1993; 49:346-50.
15. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Community-acquired pneumonia in adults. *Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2006 May. 36 p.* 2006.
16. Mandell L.A., Bartlett J.G., Dowell S.F., et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1405-33.
17. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F., et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Clin Infect Dis* 2000; 31:383-421.
18. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., et al. Guidelines for the management of adults with com-

- munity-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
19. Niederman M.S., Bass J.B., Jr., Campbell G.D., et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1418-26.
 20. Ramsdell J., Narsavage G.L., Fink J.B. Management of community-acquired pneumonia in the home: an American College of Chest Physicians clinical position statement. *Chest* 2005; 127:1752-63.
 21. Normativa sobre el diagnostico y tratamiento de las neumonias. Sociedad Espanola de Neumologia y Cirtugia Toracica. Barcelona, 1992.
 22. [The JRS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2007; Suppl:2-85.
 23. Kish M.A. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32:851-4.
 24. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34:17-60.
 25. Dean N.C., Silver M.P., Bateman K.A., et al. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001; 110:451-7.
 26. Capelastegui A., Espana P.P., Quintana J.M., et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:955-63.
 27. Capelastegui A., Espana P.P., Quintana J.M., et al. [Evaluation of clinical practice in patients admitted with community-acquired pneumonia over a 4-year period]. *Arch Bronconeumol* 2006; 42:283-9.
 28. Marrie T.J., Huang J.Q. Admission is not always necessary for patients with community-acquired pneumonia in risk classes IV and V diagnosed in the emergency room. *Can Respir J* 2007; 14:212-6.
 29. Marrie T.J., Lau C.Y., Wheeler S.L., et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *Jama* 2000; 283:749-55.
 30. Suchyta M.R., Dean N.C., Narus S., et al. Effects of a practice guideline for community-acquired pneumonia in an outpatient setting. *Am J Med* 2001; 110:306-9.
 31. Meehan T.P., Weingarten S.R., Holmboe E.S., et al. A statewide initiative to improve the care of hospitalized pneumonia patients: The Connecticut Pneumonia Pathway Project. *Am J Med* 2001; 111:203-10.
 32. Lee R.W., Lindstrom S.T. Early switch to oral antibiotics and early discharge guidelines in the management of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2007; 12:111-6.
 33. Renaud B., Coma E., Labarere J., et al. Routine use of the Pneumonia Severity Index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44:41-9.
 34. Pomilla P.V., Brown R.B. Outpatient treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Arch Intern Med* 1994; 154:1793-802.
 35. El-Solh A.A., Sikka P., Ramadan F., et al. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:645-51.
 36. 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; 336:243-50.
 37. Garcia-Ordenez M.A., Garcia-Jimenez J.M., Paez F., et al. Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:14-9.
 38. Luna C.M., Famiglietti A., Absi R., et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* 2000; 118:1344-54.
 39. Meehan T.P., Chua-Reyes J.M., Tate J., et al. Process of care performance, patient characteristics, and outcomes in elderly patients hospitalized with community-acquired or nursing home-acquired pneumonia. *Chest* 2000; 117:1378-85.
 40. Roson B., Carratala J., Dorca J., et al. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001; 33:158-65.
 41. 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; 47:375-84.
 42. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26:1138-80.
 43. Sanguinetti C.M., De Benedetto F., Donner C.F. GP management of community-acquired pneumonia in Italy: the ISOCAP study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005; 63:23-9.
 44. Yealy D.M., Auble T.E., Stone R.A., et al. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143:881-94.
 45. Feikin D.R., Schuchat A., Kolczak M., et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000; 90:223-9.
 46. Bodi M., Rodriguez A., Sole-Violan J., et al. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1709-16.
 47. Rello J., Bodi M., Mariscal D., et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 123:174-80.

48. Bullowa J.G., Wilcox C. Therapeutic Serum for Pneumococcus Type V (Cooper) Pneumonia. *J Clin Invest* 1936; 15:711-4.
49. Rosenow E.C. Studies in pneumonia and pneumococcus infection. 1904. *J Infect Dis* 2004; 189:132-64.
50. Trask J.D., O'Donovan C., Moore D.M., et al. STUDIES ON PNEUMONIA IN CHILDREN: I. Mortality, Blood Cultures, and Humoral Antibodies in Pneumococcus Pneumonia. *J Clin Invest* 1930; 8:623-53.
51. Niederman M.S., McCombs J.S., Unger A.N., et al. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1998; 20:820-37.
52. Bauer T.T., Welte T., Ernen C., et al. Cost analyses of community-acquired pneumonia from the hospital perspective. *Chest* 2005; 128:2238-46.
53. Fine M.J., Pratt H.M., Obrosky D.S., et al. Relation between length of hospital stay and costs of care for patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2000; 109:378-85.
54. Jacobs P., Marrie T.J., Calder P. Private costs of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Can Respir J* 2005; 12:205-8.
55. Orrick J.J., Segal R., Johns T.E., et al. Resource use and cost of care for patients hospitalised with community acquired pneumonia: impact of adherence to infectious diseases society of america guidelines. *Pharmacoeconomics* 2004; 22:751-7.
56. Hunt S.A. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:e1-82.
57. Venes D., Taber C.W. Taber's cyclopedic medical dictionary. Ed. 20, illustrated in full color / ed. Philadelphia: Davis, 2005.
58. Macfarlane J., Boswell T.C., Douglas G., et al. BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults - 2004 update. Available at: <http://www.britthoracic.org.uk/guidelines> 2004.
59. Marrie T.J. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994; 18:501-513; quiz 514-515.
60. Pauls S., Kruger S., Richter K., et al. [Interobserver agreement in the assessment of pulmonary infiltrates on chest radiography in community-acquired pneumonia.]. *Rofo* 2007; 179:1152-8.
61. Swingle G.H., Hussey G.D., Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet* 1998; 351:404-8.
62. Woodhead M.A., Macfarlane J.T., McCracken J.S., et al. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987; 1:671-4.
63. Christ-Crain M., Stolz D., Bingisser R., et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84-93.
64. Muller B., Harbarth S., Stolz D., et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007; 7:10.
65. Graffelman A.W., le Cessie S., Knuistingh Neven A., et al. Can history and exam alone reliably predict pneumonia? *J Fam Pract* 2007; 56:465-70.
66. Madhi S.A., Klugman K.P. World Health Organisation definition of "radiologically-confirmed pneumonia" may under-estimate the true public health value of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine* 2007; 25:2413-19.
67. Okimoto N., Yamato K., Kurihara T., et al. Clinical predictors for the detection of community-acquired pneumonia in adults as a guide to ordering chest radiographs. *Respirology* 2006; 11:322-4.
68. Okimoto N., Yamato K., Kurihara T., et al. [Clinical predictors for the detection of community-acquired pneumonia in adults as a guide to ordering chest radiographs]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2004; 42:941-4.
69. Saldias P.F., Mendez C.J., Ramirez R.D., et al. [Predictive value of history and physical examination for the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults: A literature review.]. *Rev Med Chil* 2007; 135:517-28.
70. Saldias P.F., Cabrera T.D., Solminihac L.I., et al. [Predictive value of history and physical examination for the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults.]. *Rev Med Chil* 2007; 135:143-52.
71. O'Brien W.T., Sr., Rohweder D.A., Lattin G.E., Jr., et al. Clinical indicators of radiographic findings in patients with suspected community-acquired pneumonia: who needs a chest x-ray? *J Am Coll Radiol* 2006; 3:703-6.
72. Fine M.J., Hough L.J., Medsger A.R., et al. The hospital admission decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 1997; 157:36-44.
73. Neill A.M., Martin I.R., Weir R., et al. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996; 51:1010-6.
74. Valencia M., Badia J.R., Cavalcanti M., et al. Pneumonia severity index class v patients with community-acquired pneumonia: characteristics, outcomes, and value of severity scores. *Chest* 2007; 132:515-22.
75. Angus D.C., Marrie T.J., Obrosky D.S., et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:717-23.
76. Lee R.W., Lindstrom S.T. A teaching hospital's experience applying the Pneumonia Severity Index and antibiotic guidelines in the management of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2007; 12:754-8.
77. Ananda-Rajah M.R., Charles P.G., Melvani S., et al. Comparing the pneumonia severity index with CURB-65 in patients admitted with community acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2007; 1-8.
78. 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; 58:377-82.
79. Kollef K.E., Reichley R.M., Micek S.T., et al. The modified apache II score outperforms curbs65 pneumonia severity score as a predictor of thirty-day mortality in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest* 2008; 133:363-9.
 80. Yan Man S., Lee N., Ip M., et al. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax* 2007; 62:348-53.
 81. Chalmers J.D., Singanayagam A., Hill A.T. Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community acquired pneumonia. *Thorax* 2008; 63:698-702.
 82. Boudouin S.V. The pulmonary physician in critical care. 3: critical care management of community acquired pneumonia. *Thorax* 2002; 57:267-71.
 83. de Castro F.R., Torres A. Optimizing treatment outcomes in severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Med* 2003; 2:39-54.
 84. Neuhaus T., Ewig S. Defining severe community-acquired pneumonia. *Med Clin North Am* 2001; 85:1413-25.
 85. Seymann G., Barger K., Choo S., et al. Clinical judgment versus the Pneumonia Severity Index in making the admission decision. *J Emerg Med* 2008; 34:261-8.
 86. Musher D.M., Montoya R., Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 39:165-9.
 87. Baddour L.M., Yu V.L., Klugman K.P., et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:440-4.
 88. Chiou C.C., Yu V.L. Severe pneumococcal pneumonia: new strategies for management. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:470-6.
 89. Harbarth S., Nobre V., Pittet D. Does antibiotic selection impact patient outcome? *Clin Infect Dis* 2007; 44:87-93.
 90. Ho P.L., Que T.L., Ng T.K., et al. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal infections in an area with high resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:323-7.
 91. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589-96.
 92. Maimon N., Nopmaneejumruslers C., Marras T.K. Antibacterial class is not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008; 31:1068-76.
 93. Mills G.D., Oehley M.R., Arrol B. Effectiveness of beta-lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ* 2005; 330:456.
 94. Marras T.K., Nopmaneejumruslers C., Chan C.K. Efficacy of exclusively oral antibiotic therapy in patients hospitalized with nonsevere community-acquired pneumonia: a retrospective study and meta-analysis. *Am J Med* 2004; 116:385-93.
 95. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M., et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:389-95.
 96. Waterer G.W., Somes G.W., Wunderink R.G. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161:1837-42.
 97. Weiss K., Low D.E., Cortes L., et al. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in adults. *Can Respir J* 2004; 11:589-93.
 98. Lodise T.P., Kwa A., Cosler L., et al. Comparison of {beta}-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized veterans affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3977-82.
 99. Harbarth S., Garbino J., Pugin J., et al. Lack of effect of combination antibiotic therapy on mortality in patients with pneumococcal sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:688-90.
 100. Aspa J., Rajas O., Rodriguez de Castro F., et al. Impact of initial antibiotic choice on mortality from pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27:1010-9.
 101. Yu V.L., Chiou C.C., Feldman C., et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with *in vitro* resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37:230-7.
 102. Penicillin's back: FDA raises breakpoints for *S. pneumoniae* pneumonia. *IDSA News* 2008; 18: Available from URL: <http://www.idsociety.org/newsArticle.aspx?id=11010>.
 103. Vanderkooi O.G., Low D.E., Green K., et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1288-97.
 104. Ortiz-Ruiz G., Vetter N., Isaacs R., et al. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(Suppl 2):ii59-66.
 105. Song J.H., Ko K.S., Lee M.Y., et al. *In vitro* activities of ertapenem against drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* and other respiratory pathogens from 12 Asian countries. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56:445-50.
 106. Amyes S.G.B., Walsh F.M., Bradley J.S. Best in class: a good principle for antibiotic usage to limit resistance development? *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:825-6.
 107. DiNubile M.J., Chow J.W., Sathishchandran V., et al. Acquisition of resistant bowel flora during a double-blind randomized clinical trial of ertapenem versus piperacillin-tazobactam therapy for intraabdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3217-21.
 108. Fritsche T.R., Stilwell M.G., Jones R.N. Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): a global surveillance report (2003). *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:974-84.

109. Jones R.N., Sader H.S., Fritsche T.R. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:71-4.
110. Ge Y., Wikler M.A., Sahm D.F., et al. In vitro antimicrobial activity of doripenem, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1384-96.
111. Contopoulos-Ioannidis D.G, Ioannidis J.P., Chew P., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:691-703.
112. Swainston Harrison T., Keam S.J. Azithromycin Extended Release : A review of its use in the treatment of acute bacterial sinusitis and community-acquired pneumonia in the US. *Drugs* 2007; 67:773-92.
113. Li J.Z., Winston L.G., Moore D.H., et al. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120:783-90.
114. Agarwal G., Awasthi S., Kabra S.K., et al. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328:791.
115. Pakistan Multicentre Amoxycillin Short Course Therapy (MASCOT) Pneumonia Study Group. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002; 360:835-41.
116. el Moussaoui R., de Borgie C.A., van den Broek P., et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006; 332:1355.
117. Peltola H., Vuori-Holopainen E., Kallio M.J. Successful shortening from seven to four days of parenteral beta-lactam treatment for common childhood infections: a prospective and randomized study. *Int J Infect Dis* 2001; 5:3-8.
118. Montravers P., Fagon J.Y., Chastre J., et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:38-44.
119. Opal S.M., Garber G.E., LaRosa S.P., et al. Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin Infect Dis* 2003; 37:50-8.
120. Arancibia F., Ewig S., Martinez J.A., et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:154-60.
121. Ortquist A., Kalin M., Lejdeborn L., et al. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1990; 97:576-82.
122. El Solh A.A., Aquilina A.T., Gunen H., et al. Radiographic resolution of community-acquired bacterial pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:224-9.
123. Fein A.M., Feinsilver S.H., Niederman M.S. Nonresolving and slowly resolving pneumonia. Diagnosis and management in the elderly patient. *Clin Chest Med* 1993; 14:555-69.
124. Kuru T., Lynch J.P.I. Nonresolving, slowly resolving, and recurrent pneumonia: infectious etiologies and noninfectious mimics. In: Niederman M, Sarosi GA, Glassroth J, eds. *Respiratory infections*. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 317-31.