

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



Гаврилова Анна Андреевна

**Фармакоэпидемиологическое исследование основных подходов к ведению
пациентов с внебольничной пневмонией в амбулаторной практике с
анализом структуры назначаемой терапии**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Бонцевич Роман Александрович

Белгород – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1. Эпидемиологические аспекты внебольничной пневмонии	18
1.2. Фармакоэкономические аспекты терапии внебольничной пневмонии.....	19
1.3. Особенности развития внебольничной пневмонии у отдельных групп населения.....	20
1.4. Проблема выбора эмпирической антибактериальной терапии	22
1.5. Альтернативные варианты фармакотерапии внебольничной пневмонии	26
1.6. Отличительные особенности течения и фармакотерапии вирусной пневмонии	27
1.7. Особенности профилактики внебольничной пневмонии	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	34
2.1. Общая характеристика этапов исследования	34
2.2. Особенности разработанной анкеты и методика оценки полученных данных	37
2.3. Методы статистического анализа.....	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	41
3.1. Результаты фармакоэпидемиологического исследования по ведению пациентов с внебольничной пневмонией: анализ анкетирования специалистов...	41
3.2. Анализ структуры назначенной терапии внебольничной пневмонии среди врачей терапевтического профиля амбулаторного звена г. Белгород.....	61
3.2.1. Степень соответствия фармакотерапии внебольничной пневмонии клиническим рекомендациям.....	61

3.2.2. Основные ошибки, допущенные специалистами в ходе ведения пациента с внебольничной пневмонией	65
3.2.3. Определение зависимости вероятности назначения адекватной фармакотерапии от уровня врачебных ответов по анкете	67
3.3. Динамика знаний специалистов в ходе оптимизации фармакотерапии внебольничной пневмонии: результаты двухэтапного исследования («до-после»)	70
3.3.1. Оценка изменения структуры назначений практикующих специалистов....	70
3.3.2. Оценка динамики уровня знаний студентов старших курсов медицинских вузов.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105
Приложение А. Анкета	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Инфекции нижних дыхательных путей являются третьей по значимости причиной смертности в мире, уступая только ишемической болезни сердца и цереброваскулярным заболеваниям, а в странах с низким уровнем доходов – первое место [77]. По данным Всемирной организации здравоохранения: более трех миллионов случаев смертельных исходов во всем мире было зарегистрировано в 2016 году от инфекций нижних дыхательных путей, среди которых внебольничная пневмония (ВП) занимает лидирующее место [87,88]. Исследования в этом направлении активно ведутся практически во всех странах мира. Следовательно, ВП является актуальной проблемой современной медицины и состоит из целого ряда эпидемиологических, клинических, фармакологических и социальных аспектов [136, 170].

Согласно азиатскому многоцентровому исследованию по эпидемическому надзору, ежегодная заболеваемость ВП среди взрослого населения составляет 16,9 случаев на 1000 человек в год, при этом частота ВП была выше у мужчин [125, 209]. В Европе заболеваемость ВП ниже – 1,07-1,2 случая на 1000 человек в год, опять же выше у мужчин [137, 196]. Ежегодно в США регистрируется 5,6 млн. пациентов с ВП, из которых госпитализируется 1,1 млн, 10 000 из этих пациентов умрут во время госпитализации, а один из трех взрослых умрет в течение одного года после госпитализации с пневмонией [138, 205]. В целом, летальность больных ВП в США при амбулаторном их ведении колеблется от 1 до 5%, в стационарах – 12%, а в отделениях интенсивной терапии достигает 40% [187, 203]. В Южной Америке существуют лишь ограниченные данные о распространенности ВП: ежегодные показатели заболеваемости в Аргентине, Чили и Бразилии в 2010 году составили 120 000, 170 000 и 920 000 случаев

соответственно [54]. Согласно статистическому отчету о состоянии смертности в Южной Африке, грипп и ВП вместе заняли шестое место среди основных причин смерти в 2015 году [200]. В России ВП ежегодно заболевает более 2 млн. человек, что составляет 3,86 на 1000 случаев заболевания [17]. К группе наиболее высокого риска относят лиц моложе 5 лет и старше 75 лет [206]. Смертность от внебольничных пневмоний составляет 5%, но среди пациентов, требующих госпитализации, доходит до 21,9%, среди пожилых – 46% [52, 85].

Существенны и экономические потери, ассоциированные с ведением больных ВП: ежегодные затраты в Соединённых Штатах Америки (США), составляют около 20 млрд долларов, среди которых значительную часть составляют пациенты с ВП, требующие госпитализации [81,102]. В Австралии ВП ежегодно приносит расходы на сумму более 300 млн. австралийских долларов, а количество госпитализаций больше, чем любое другое одиночное заболевание – 61 000 госпитализаций в год [105]. Высокие экономические затраты часто обусловлены неблагоприятными исходами для госпитализированных пациентов, обусловленные наличием дыхательной недостаточности, как следствие, потребностью в искусственной вентиляции лёгких, высокую частоту внутрибольничных нежелательных явлений (риск развития внутрибольничных инфекций, сосудистых осложнений) [118].

Степень разработанности темы

Вопросами диагностики и рациональной фармакотерапии ВП занимаются все ведущие медицинские сообщества [159,170]: Американское общество по инфекционным заболеваниям (IDSA) и Американское торакальное общество (ATS), Японское респираторное общество, Российское респираторное общество и другие. Отдельно следует отметить Южноафриканское торакальное общество и Федерацию обществ по инфекционным заболеваниям Юга Африки, ведь данная местность представляет собой уникальную среду как с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, так и высоким уровнем

антибиотикорезистентности [192, 213]. Имеющиеся схожие этиологические и патогенетические механизмы развития данного заболевания, позволяют выделить одну из основных проблем фармакотерапии ВП – нерациональное использование антибиотиков, приводящее к развитию дальнейшей лекарственной устойчивости организма к действию препаратов антибактериального ряда [214, 215].

В связи с возникающей резистентностью микроорганизмов [212,252] к действию антибактериальных препаратов, исследуют вопрос компетентности практикующих врачей в фармакотерапии данного заболевания. Так, в 2018 г. проведено анкетирование врачей Москвы и Краснодарского края с целью оценки их исходного уровня знаний в области клинической фармакологии антибактериальных препаратов, микробиологии [28]. По результатам исследования были получены неутешительные данные: лучший результат составил 86% правильных ответов, худший – 17%, средний балл – 50 %.

В другом исследовании, проведенном в Ростове-на-Дону, исследователи сравнивали динамику уровня знаний участковых педиатров в вопросах антибактериальной терапии путем проведения двухэтапного анкетирования: первый этап был осуществлен в 2009-2010 гг., второй – 2014-2015 гг. По итогам наибольшее количество дефектов и нерационального назначения АБП выявлено при лечении, в том числе ВП. Авторы исследования также подчеркивают необходимость оптимизации образовательного процесса в вопросах антимикробной фармакотерапии среди врачей-педиатров; отмечают низкую частоту посещаемости научно-практических конференций, использования образовательных ресурсов интернета и печатных медицинских изданий [34].

Зарубежные коллеги также проводят исследования в данной области: ученые из Индии оценивали уровень знаний будущих врачей (теоретических и практических) в отношении устойчивости к антибиотикам [122, 140]. По результатам тестирования 22 штатов Индии, средний уровень полноты ответа составил $4,36 \pm 0,39$ по пятибалльной шкале. Несмотря на исходно высокий

уровень теоретических знаний студентов, в отношении практических аспектов, по мнению авторов, существует потребность их совершенствования.

Исследователи из Оксфорда провели многоцентровой опрос касательно взглядов и знаний студентов-медиков четвертого курса университета Майами, университета Джонса, университета Хопкинса и Вашингтонского университета о практике назначения противомикробных препаратов [189]. Средний уровень ответов респондентов составил 51% (11 из 24 пунктов опросника), причем только треть респондентов считали себя подготовленными в фундаментальных принципах применения противомикробных препаратов. Авторы статьи отметили наличие статистически значимых различий в уровне знаний между медицинскими школами, а также отметили важность исследования растущей проблемы устойчивости к противомикробным препаратам и необходимость обучения будущих врачей принципам рациональной фармакотерапии.

Таким образом, изначально верная оценка тяжести состояния пациента, незамедлительно начатая и рационально подобранная фармакотерапия, будет способствовать как снижению уровня заболеваемости, летальности в каждой возрастной группе, так и уменьшит колоссальный экономический ущерб, причиняемый острыми респираторными заболеваниями, в том числе ВП [168,172]. Несмотря на имеющиеся ограничения, ценность данного исследования, заключается в том, чтобы в общих чертах описать современную фармакоэпидемиологическую ситуацию по ВП в нашей стране, которая может быть полезной, чтобы помочь практикующим врачам сделать осознанный выбор в фармакотерапии, а также вдохновить их на последующие исследования и наблюдения [11,114]. При этом крайне важно актуализировать проблему ещё на этапе обучения, чтобы будущие врачи понимали, что наряду с узкоспециализированными знаниями, помогающими выполнять необходимые врачебные манипуляции, знания клинической фармакологии не менее важны для успешного ведения пациентов [28,115].

Цель исследования

Провести мультицентровое фармакоэпидемиологическое исследование основных подходов к ведению пациентов с внебольничной пневмонией в амбулаторной практике с анализом структуры и коррекцией допущенных ошибок фармакотерапии.

Задачи исследования

1. Провести мультицентровое фармакоэпидемиологическое исследование по изучению уровня знаний и предпочтений врачей терапевтического профиля и студентов старших медицинских курсов в вопросах фармакотерапии внебольничной пневмонии, её соответствия клиническим рекомендациям;
2. Охарактеризовать степень правильности ответов респондентов, выявить стереотипы фармакотерапии внебольничной пневмонии среди врачей терапевтического профиля разного стажа и выделить ключевые системные ошибки по результатам проведенной экспертизы;
3. Провести анализ структуры назначения врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического звена г. Белгород и степени их соответствия клиническим рекомендациям;
4. Статистически подтвердить наличие зависимости между знаниями специалистов (студентов), в соответствии с данными фармакоэпидемиологического исследования, и степенью правильности назначения фармакотерапии внебольничной пневмонии;
5. Провести образовательные мероприятия среди врачей-терапевтов и студентов старших медицинских курсов по выявленным дефектам качества медицинской помощи с целью оптимизации методов фармакотерапии и других аспектов ведения пациентов с внебольничной пневмонией;
6. Оценить влияние проведенного фармакоэпидемиологического исследования, предложенных методов оптимизации фармакотерапии на динамику структуры

назначений ЛС и уровня её соответствия клиническим рекомендациям в амбулаторной практике врача-терапевта, динамику знаний студентов.

Научная новизна

В работе впервые в сравнительном аспекте представлена серия мультицентровых фармакоэпидемиологических исследований (в формате анкетирования) в масштабах центров РФ, Украины и Киргизской Республики (суммарное количество центров – 17), по оценке знаний и предпочтений врачей терапевтического профиля и студентов старших курсов медицинских вузов в вопросах фармакотерапии ВП и других аспектов ведения пациентов с данной патологией.

Впервые представлен комплексный разбор тактики фармакотерапии больных ВП в условиях реальной клинической практики на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи, а также степень её соответствия имеющимся клиническим рекомендациям.

Определены основные проблемные вопросы, системные ошибки, допускаемые как уже практикующими врачами, так и будущими специалистами области здравоохранения с последующим разбором и устранением.

В соответствии с результатами, полученными в ходе мультицентрового фармакоэпидемиологического исследования, разработана программа поддержки принятия врачебных решений «Внебольничная пневмония в амбулаторной практике у взрослых», оптимизирующая выбор стартовой антибиотикотерапии ВП для врачей первичного звена.

Представлены результаты сравнительного анализа по динамике знаний студентов, а также степени правильности структуры назначений у практикующих врачей по итогам проведения обучающих мероприятий, результаты которых могут быть использованы как для оптимизации фармакотерапии у больных ВП, а также с целью создания улучшенных образовательных программ по фармакологии, клинической фармакологии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного фармакоэпидемиологического исследования позволяют выявить основные ошибки фармакотерапии ВП врачей терапевтического профиля и студентов старших медицинских вузов, повысить качество оказания медицинской помощи и внести коррективы в тактику ведения больных с ВП.

Предложены способы оптимизации ведения пациентов с ВП, внедрена в клиническую практику нескольких поликлиник программа поддержки принятия врачебных решений, оптимизирующая выбор стартовой антибиотикотерапии ВП, так как выявлено значимое несоответствие имеющихся знаний респондентов актуальным клиническим рекомендациям по внебольничной пневмонии у взрослых.

Полученные данные позволяют развить новое перспективное направление по оптимизации лечения ВП, в основе реализации которого разработаны теоретические выводы, совокупность которых можно квалифицировать как весомое научное вложение в развитие перспективных направлений как клиническая фармакология и фармакология.

Определено, что наличие стажа более 5 лет у врачей не всегда предполагает более высокий уровень правильных ответов: как у молодых, так и у более опытных специалистов терапевтического профиля значительные сложности вызвали вопросы фармакотерапии нетяжелой ВП у пациентов с отсутствием или наличием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний, а также вопрос выбора «типовых» ошибок АМТ.

Представленный анализ совокупных правильных, частично верных и ошибочных ответов по всем вопросам повторных анкет выявил статистически значимую связь между факторным и результативным признаками, что говорит о несомненной пользе проведения образовательных мероприятий для практической медицины.

В работе показана субъективная заинтересованность респондентов в проведении дополнительных образовательных мероприятий с целью повышения эффективности антимикробной терапии ВП.

Методология и методы исследования

Настоящее многоцентровое исследование – результат анонимного проспективного добровольного опроса по оценке знаний и предпочтений среди врачей терапевтического профиля, и студентов старших медицинских курсов в вопросах ведения пациентов с внебольничной пневмонией (авторское название проекта «KNOCAP» – The assessment of students' and physicians' knowledge of community-acquired pneumonia basics, проведено в рамках докторской диссертации Бонцевича Романа Александровича) [2]. Для осуществления исследования был использован метод анонимного анкетирования и разработан оригинальный опросник, соответствующий актуальным клиническим рекомендациям (ранее – проекту новых клинических рекомендаций от 2018 года) [23]. Анкета представляет собой перечень вопросов как тестового типа (с одним или несколькими правильными ответами), так и вопросов, где необходимо собственноручно вписать ответ. Полный вариант опросника приведён в Приложении А. За неверный ответ респонденту начислялось 0 баллов, в зависимости от полноты ответа, за неполный или частично верный, – от 0,25 до 0,75, за верный – 1. В вопросах, требующих самостоятельного письменного ответа, при его отсутствии, начислялось 0 баллов. Следовательно, при указании всех верных ответах, максимальный средний балл анкеты/вопроса составляет – 1,0 [16]. Оценивались средние значения каждого респондента, средние по отдельным вопросам, средние значения по всей анкете. Среднее значение совокупности верных, частично верных и неверных ответов характеризовалось как «средний уровень полноты ответа на вопрос» (СПО), эквивалентное понятие – «средний уровень правильности ответов» [60].

За период 2017-2020 гг. получены и проанализированы результаты опроса 588 врачей и 394 студентов-медиков из 14 центров Российской Федерации: Белгорода, Воронежа, Липецка, Тамбова, Краснодар, Саратова, Челябинска, Владивостока, Самары, Казани, Смоленска, Москвы, Курска, Красноярска; 2 центров из Украины: Днепр и Киев; Бишкека – центр Киргизской Республики.

В рамках следующего этапа исследования «KNOCAP» были проведены образовательные мероприятия с двухэтапным анкетированием среди 114 студентов основной и 91 студента контрольной групп V-VI курсов медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета и Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» или «Педиатрия». Первый этап осуществлен за период 2017-2018, второй – за 2018-2019 учебных годов. Между этапами анкетирования в одном из центров были проведены дополнительные образовательные мероприятия вышеуказанных респондентов. Таким образом, указанные респонденты образовали основную (опытную) и контрольную группы (получающую привычную образовательную программу). В основной, или опытной, группе были применены дополнительные обучающие мероприятия относительно фармакотерапии ВП. Контрольную группу, напротив, составили респонденты, получающие привычную образовательную программу. Таким образом, внутригрупповые совокупности относятся к связанным, или парным, а межгрупповые совокупности, представленные разными респондентами из двух центров, – к несвязанным.

На базе одной из поликлиник г. Белгород проведены аналогичные образовательные мероприятия для практикующих врачей. Так, в ходе второго этапа исследования проанализированы 147 врачебных протокола, содержащих их назначения больным ВП за период 2017-2019 гг. Затем, в ходе проведения образовательных мероприятий, врачам были предложены способы по

оптимизации фармакотерапии ВП. По завершении последних, проведено повторное тестирование специалистов с параллельным анализом 95 протокола (за период 2020 г.) с целью повторной оценки уровня их знаний.

В ходе завершающего этапа диссертационного исследования была выполнена статистическая обработка данных за весь период исследования (2017-2020 гг.) и интерпретация полученных результатов [25, 26].

Следует отдельно отметить, что данная методика оценки знаний разработана исключительно для работы в рамках настоящего исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Фармакотерапия ВП в условиях реальной клинической практики не в полной мере соответствует современным клиническим рекомендациям;
2. Фармакоэпидемиологический мониторинг знаний врачей с помощью разработанного опросника о принципах рационального ведения пациентов с ВП является важной составляющей прогностической оценки эффективности качества проводимого лечения;
3. Средние значения уровня полноты ответа, полученные в рамках проведённого опроса, имеют прямую связь с вероятностью того, что структура назначений практикующего врача соответствует/не соответствует клиническим рекомендациям;
4. Мероприятия образовательно-информационного характера, проводимые среди практикующих врачей и студентов, снижают частоту нерациональных назначений у первых и содействуют повышению уровня знаний данной патологии в обеих группах;
5. Для оптимизации выбора antimicrobных препаратов при фармакотерапии ВП необходимо учитывать полученные данные настоящего ФЭИ, а также внедрять в рутинную практику программы поддержки принятия врачебных решений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Областью исследования представленной научной работы является изучение структуры фармакотерапии внебольничной пневмонии (в том числе в условиях реальной клинической практики) путём проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований, оценка степени её соответствия актуальным клиническим рекомендациям; определение основных ошибок антибиотикотерапии и других аспектов ведения пациентов с внебольничной пневмонией, разработка и внедрение методов, оптимизирующих фармакотерапию путём увеличения приверженности специалистов к действию в рамках актуальных клинических рекомендаций.

Указанная область и способы исследования соответствуют формулам специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, в том числе 16 статей, отражающих основные результаты диссертации, из них: 6 – в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации; 5 – в журналах, включенных в международную базу Scopus; 5 работ – в иных изданиях. Опубликована 1 обзорная статья в журнале, включенном в международную базу Scopus. Зарегистрированы 4 базы данных (свидетельства о государственной регистрации баз данных №2019622268 от 04.12.2019 г., №2019622215 от 28.11.2019г., №2020620766 от 14.05.2020г., №20206206765 от 14.05.2020г.). Разработана 1 оригинальная программа для ЭВМ «Внебольничная пневмония в амбулаторной практике у взрослых», что подтверждается регистрацией государственного свидетельства №2022615503 от 31.03.2022г.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается использованием современных методов исследования, соответствием дизайна

поставленным в работе целям и задачам. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации полностью основаны на фактических данных, полученных в ходе проведения исследования. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2016, Microsoft Access 2016, статистические данные были обработаны с помощью Statistica 10, SPSS IBM Statistics 26. Для сравнения относительных показателей в динамике на двухэтапном исследовании («до-после») был использован критерий хи-квадрат МакНемара. Качественные переменные обрабатывались путем составления четырёхпольных или многопольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона и применением точного критерия Фишера (при необходимости) [15]. Значимость различий фиксировалась при уровне двустороннего $p < 0,05$, при необходимости, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга для множественных сравнений. Для оценки силы связи между категориальными признаками использован критерий V-Крамера.

Основные материалы работы были представлены и очно/заочно доложены на следующих конференциях, съездах, симпозиумах: European Respiratory Society International Congress (28 September to 2 October, 2019, Madrid, Spain) [61]; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные решения в фармакологии» (10-11 июня 2019 г., г. Белгород); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: NOLI NOCERE!» (21 мая, 2020 г., г. Казань) [5]; XXX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (27-30 октября 2020г., г. Москва) [3]; XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (26-29 октября 2021г., г. Москва) [4]; IV Ежегодной всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: Noli nocere!» (20 мая 2021 г., г. Казань).

Новизна научных исследований подтверждена запатентованными базами данных: свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019622268 от 04 декабря 2019 г. «Внебольничная пневмония: этиология, диагностика и лечение – уровень знаний студентов»; свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019622215 от 28 ноября 2019 г. «Внебольничная пневмония: этиология, диагностика и лечение – уровень знаний врачей»; свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620765 от 14 мая 2020 г. «Рациональная антимикробная терапия: оценка уровня знаний врачей»; свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620766 от 14 мая 2020г. «Рациональная антимикробная терапия: оценка уровня знаний студентов» [6-9].

Разработана программа для ЭВМ «Внебольничная пневмония в амбулаторной практике у взрослых», что подтверждается регистрацией государственного свидетельства №2022615503 от 31.03.2022г. [12].

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»).

Разработанные технологии, а также программа, оптимизирующая выбор стартовой антибиотикотерапии внебольничной пневмонии для врачей первичного звена, внедрены в информационно-аналитический, экспертный и образовательный процесс в клиниках городов Москвы и Белгорода.

Личный вклад автора

Автором, под руководством научного руководителя, составлены план и дизайн исследования, выполнен анализ зарубежных и отечественных источников литературы по теме работы, а также, совместно с руководителем, разработана

специальная анкета для определения уровня осведомленности респондентов по основным вопросам фармакотерапии ВП. Непосредственно автором проводилась регистрация и обработка результатов, которые в последующем были статистически проанализированы и самостоятельно интерпретированы. В сборе информации по теме диссертации доля автора составила 70%, а в обработке, анализе и обобщении результатов работы – 100%.

Автор благодарит за помощь в организации и выполнении исследования: научного руководителя – кандидата медицинских наук, доцента, врача-терапевта, пульмонолога, клинического фармаколога, доцента кафедры фармакологии, клинической фармакологии Белгородского государственного национального исследовательского университета (НИУ «БелГУ»), Бонцевича Романа Александровича.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора зарубежной и отечественной литературы, описания материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, содержащего ссылки на 213 зарубежных и 39 отечественных литературных источников. Текст содержит 3 таблицы, 41 рисунок.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические аспекты внебольничной пневмонии

ВП – острое инфекционное заболевание, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией, выявляемым при объективном и рентгенологическом обследовании, выраженными в различной степени лихорадочной реакцией и интоксикацией [24, 43]. Парадокс пневмонии состоит в том, что, с одной стороны, достигнуты значительные результаты в понимании патогенеза данного инфекционного процесса, повышении эффективности антибиотикотерапии, но, с другой стороны, ежегодно увеличивается число больных с тяжелым течением болезни, следовательно, возрастает смертность [242]. Так, по данным исследования Global Burden of Disease инфекции нижних дыхательных путей являются третьей по значимости причиной смертности в мире, уступая только ишемической болезни сердца и цереброваскулярным заболеваниям, а в странах с низким уровнем доходов – первое место [152, 229]. Всемирная организация здравоохранения подтвердила вышесказанное: более 3-х миллионов случаев смертельных исходов во всем мире было зарегистрировано в 2016 году от инфекций нижних дыхательных путей, среди которых внебольничная пневмония занимает лидирующее место [233,249].

Исследования в этом направлении активно ведутся практически во всех странах мира [240]. Следовательно, ВП является актуальной проблемой современной медицины и состоит из целого ряда эпидемиологических, клинических, фармакологических и социальных аспектов. Согласно азиатскому многоцентровому исследованию по эпидемическому надзору, ежегодная заболеваемость ВП среди взрослого населения составляет 16,9 случаев на 1000 человек в год, при этом частота ВП была выше у мужчин [167]. В Европе

заболеваемость ВП ниже – 1,07-1,2 случая на 1000 человек в год, опять же выше у мужчин [220]. Ежегодно в США регистрируется 5,6 млн. пациентов с ВП, из которых госпитализируется 1,1 млн, из которых 10 000 умирает во время госпитализации [103]. В целом, летальность больных ВП в США при амбулаторном их ведении колеблется от 1 до 5%, в стационарах – 12%, а в отделениях интенсивной терапии достигает 40% [135,138]. В Южной Америке существуют лишь ограниченные данные о распространенности ВП: ежегодные показатели заболеваемости в Аргентине, Чили и Бразилии в 2010 году составили 120 000, 170 000 и 920 000 случаев, соответственно. Улучшение ухода за пациентами с ВП в Южной Африке имеет особенно важное значение в связи с высоким уровнем заболевания и необходимостью улучшения стандартов назначения антибиотиков в условиях роста антибиотикорезистентности [224,248]. Согласно статистическому отчету о состоянии смертности в Южной Африке, грипп и ВП вместе заняли шестое место среди основных причин смерти в 2015 году [142]. В России ВП ежегодно заболевает более 2 млн. человек, что составляет 3,86 на 1000 случаев заболевания. К группе наиболее высокого риска относят лиц моложе 5 лет и старше 75 лет [188]. Смертность от внебольничных пневмоний составляет 5%, но среди пациентов, требующих госпитализации, доходит до 21,9%, среди пожилых – 46% [132,234].

1.2. Фармакоэкономические аспекты терапии внебольничной пневмонии

Существенны и экономические потери, ассоциированные с ведением больных ВП. Например, ежегодные затраты в США составляют около 20 млрд. долларов, среди которых значительную часть составляют пациенты с ВП, требующие госпитализации [134,154]. В Австралии ВП ежегодно приносит расходы на сумму более 300 млн. Австралийских долларов, а количество

госпитализаций больше, чем любое другое одиночное заболевание – 61 000 госпитализаций в год [105]. Высокие экономические затраты часто обусловлены неблагоприятными исходами для госпитализированных пациентов, такими как острая дыхательная недостаточность и, как следствие, потребность в искусственной вентиляции лёгких, высокую частоту внутрибольничных нежелательных явлений (риск развития внутрибольничных инфекций, тромбоэмболических осложнений) [184, 194].

Российские ученые из Астраханского региона провели исследование касательно наличия связи между частым назначением нерациональной антибиотикотерапии ВП, полипрогмазией, а также нерентабельным использованием финансовых ресурсов. Обнаружено, что лишь 46% средств расходуется на препараты, соответствующие клиническим рекомендациям, а в условиях оптимизации антибактериальной терапии финансовые затраты стационаров уменьшаются на 3 450 942 руб. в год, кроме того, назначение лекарственных средств в соответствии с клиническими рекомендациями позволяют дополнительно снизить сроки госпитализации, высвобождая 4 019 койко-дней в год [20].

1.3. Особенности развития внебольничной пневмонии у отдельных групп населения

На сегодняшний день население многих стран имеет тенденцию к старению. Так, по данным демографического прогноза Госкомстата РФ в России до 2030 г. доля лиц старше трудоспособного возраста от общей численности населения вырастет с 22,7% в 2013 г. до 28,9% в 2031 г. [37]. Многие из вышеперечисленных факторов риска являются особенно актуальным для лиц пожилого возраста, определяя для них более высокие показатели летальности [73]. Возрастает и риск затяжного течения пневмоний, что способствует развитию

антибиотикорезистентности [117,141]. Огромную роль в развитии пневмоний у пожилых играет наличие коморбидности: по российским данным её частота составляет 94,2% [24]. Согласно данным исследования, основанном на анализе 980 историй болезни, число хронических заболеваний варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 у стариков [50]. При этом значение имеют не только сами заболевания, но и их поддерживающая терапия. Так, весьма неоднозначны данные, связанные с приемом статинов – наиболее значимого инструмента снижения гиперлипидемии, важного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротической природы: наряду с материалами по снижению смертности от ВП были получены данные, не исключающие возможный рост заболеваемости пневмонией на фоне их приема [230]. В настоящий момент имеется несколько доказательств того, что применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) увеличивает риск развития ВП. ИПП и блокаторы H₂ рецепторов, уменьшая кислотность желудочного сока, ведёт к феномену чрезмерного бактериального роста в желудке и ротовой полости, вызывая пневмонию микроаспирационного генеза [57,126]. Также имеются данные, что применение ИПП увеличивает риск перелома шейки бедра, возникновения инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, а также повышает летальность у пожилых пациентов, пребывающих в домах престарелых [113,204]. Несмотря на отсутствие прямых противопоказаний, вышеперечисленные данные говорят о необходимости ограничить использование ИПП у госпитализированных пожилых пациентов, а также длительный и неконтролируемый прием этих препаратов на амбулаторном этапе [144].

Следует отдельно отметить роль экологического фактора в развитии ВП. Так, в ряде исследований сообщалось, что загрязнение атмосферного воздуха, связанное с дорожным движением, в результате массивных выбросов оксида азота и твердых частиц с аэродинамическим диаметром ≤ 10 мкм, ассоциируется с развитием пневмонии у детей [176, 245]. В частности, в рамках европейского

исследования по изучению воздействия загрязнения воздуха было установлено, что пневмония, диагностированная врачом в раннем детском возрасте, была в значительной степени связана с воздействием окружающей среды [211]. Проспективное когортное исследование 3677 детей Южной Калифорнии показало, что по сравнению с детьми, живущими >1500 м от шоссе, у детей, проживающих в пределах 500 м от шоссе, был замечен дефицит значений объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и максимальной средней скорости выдоха [107]. Другой систематический обзор также показал положительную связь суточного уровня загрязнителей окружающего воздуха с госпитализациями детей в связи с внебольничной пневмонией [112, 150].

1.4. Проблема выбора эмпирической антибактериальной терапии

Вопросами диагностики и рациональной фармакотерапии ВП занимаются все ведущие медицинские сообщества в виду их высокой актуальности и медицинской значимости. Имеющаяся этиологическая и патогенетическая схожесть среди больных ВП, позволяет выделить общие моменты по ведению пациентов с данной патологией. Так, большинство существующих респираторных обществ утверждают, что больные ВП легкой и средней степени тяжести могут лечиться только пероральным путем, как в стационаре, так и амбулаторно, а при невозможности приёма таблетированных лекарственных средств, им рекомендуется парентеральная фармакотерапия [116, 239]. При этом, пациенты, получающие пероральные антибиотики, могут быть госпитализированы для получения других медицинских услуг (например, бронхоальвеолярного лаважа и/или дополнительных диагностических тестов), которые не могут быть осуществлены в амбулаторных условиях [48,79]. Длительность терапии при неосложненной ВП обычно составляет 5-7 дней [241]. Однако продолжительность фармакотерапии следует увеличить, если начальная эмпирическая терапия не

оказывает действия против конкретного возбудителя или если пневмония осложняется внелегочной инфекцией [55, 71]. Пациенты должны быть с нормотермией в течение 48-72 часов и иметь положительную клиническую динамику для прекращения антибактериальной терапии.

Несмотря на имеющиеся сходства в этиологии и патогенезе ВП, существуют различные подходы к фармакотерапии. Например, разработанное Американским обществом по инфекционным болезням (IDSA) и Американским торакальным обществом (ATS) обновленное руководство по ведению пациентов с ВП в 2019 году [220] предлагает использовать следующие принципы:

1. Применение индекса тяжести пневмонии «PSI» (Pneumonia Severity Index) и шкала «PORT» (Pneumonia Outcomes Research Team) для определения сложности течения ВП и принятия решения относительно места лечения пациента;
2. Наиболее раннее начало антибиотикотерапии при установленном диагнозе ВП;
3. Быстрая эвакуация жидкости, адекватный контроль уровня электролитов, лечение гипоксии у больных с ВП тяжелого течения;
4. Ранняя активизация больных, перенесших данное заболевание;
5. Профилактика тромбозов и сердечно-сосудистых осложнений.

Наиболее частым возбудителем ВП является пневмококк — *Streptococcus pneumoniae*, частота обнаружения которого достигает до 76 % у лиц молодого и среднего возраста, следующими наиболее актуальными возбудителями (частота обнаружения до 30 %) являются *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [247]. В 3–40 % случаев отмечается сочетание типичных и атипичных возбудителей пневмонии. Следовательно, успешная фармакотерапия ВП основывается на рационально подобранной антимикробной терапии (АМТ). Пациентам, находящимся на амбулаторном лечении без сопутствующих заболеваний и факторов риска Американское общество по инфекционным

болезням и Американское торакальное общество, предлагают следующую схему выбора антибактериальных препаратов: амоксициллин по 1 грамму 3 раза в день или макролид (азитромицин 500 мг один раз, а затем 250 мг в день или кларитромицин 500 мг два раза в день) или доксициклин 100 мг два раза в день [238]. При этом применение макролидов возможно лишь при условии резистентности последних к пневмококку менее 25%. Во время сезона гриппа целесообразно рассмотреть дополнительно противовирусную терапию осельтамивиром, занамивиром или балоксавиром у амбулаторных пациентов, в том числе страдающих ВП [222].

Лечение больных с сопутствующей патологией (хронические сердечно-сосудистые заболевания, заболевания легких, печени или почек; сахарный диабет (СД); алкоголизм; злокачественные опухоли; аспления; иммуносупрессивные состояния; предшествующая антибиотикотерапия в течение 90 дней или другие факторы риска развития лекарственно-устойчивой инфекции) включает комбинированную терапию бета-лактамажного антибиотика (высокие дозы амоксициллина 1 г 3 раза/сут, амоксициллин/клавуланат 2 г/125 мг 2 раза в день или 500 мг/125 мг 3 раза в день или 875 мг/125 мг 2 раза в день, цефподоксим 200 мг 2 раза в день или цефуроксим 500 мг 2 раза в день) с макролидом или доксициклином; или монотерапия респираторным фторхинолоном (РФ) (моксифлоксацин 400 мг в сутки, левофлоксацин 750 мг в сутки) [163].

Препаратами выбора фармакотерапии ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний и факторов риска по рекомендациям Канадского общества по инфекционным болезням и Канадского торакального общества являются макролиды: при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – кларитромицин, азитромицин, альтернативным вариантом считают доксициклин [165,169]. При наличии "модифицирующих" факторов: респираторный фторхинолон или амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II поколения в комбинации с макролидами [166].

Японское респираторное общество рекомендует начинать терапию ВП высокими дозами пенициллина (у пациентов с отсутствием факторов риска и сопутствующих заболеваний) [239]. В случае атипичной пневмонии макролиды или тетрациклин являются препаратом первой линии. Респираторные фторхинолоны должны быть зарезервированы как альтернативные препараты [150]. Особое место в рекомендациях занимает фармакотерапия ВП у пожилых пациентов (по некоторым данным таковых в Японии достигает 30%), у данной когорты пациентов возрастает вероятность атипичного возбудителя, в связи с этим стартовое применение респираторных фторхинолонов у них считается приемлемым [44].

Отдельно следует рассмотреть Южную Африку как уникальную среду с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, с высоким уровнем антибиотикорезистентности, следовательно, и принципы фармакотерапии ВП должны разрабатываться на местном уровне исходя из существующих реалий [227]. Общества, заинтересованные в подходах к рационализации фармакотерапии ВП в Южной Африке, включают Южноафриканское торакальное общество и Федерацию обществ по инфекционным заболеваниям Юга Африки [106]. Разработанные вышеуказанными сообществами рекомендации по ведению пациентов с ВП предлагают следующее: амбулаторные больные в возрасте ≥ 65 лет, получавшие антибиотики в течение предыдущих 90 дней или имеющие сопутствующие заболевания, должны получать пероральный амоксициллин/клавуланат или пероральный цефалоспорин второго поколения [131]. Альтернативой является применение перорального респираторного фторхинолона (при наличии тяжелой аллергии на препараты пенициллинового ряда). Пациенты с тяжелой формой ВП должны лечиться комбинацией амоксициллин/клавуланат, цефуроксим или цефалоспорин третьего поколения (цефтриаксон, цефотаксим) плюс макролидный/азалидный антибиотик [153]. Альтернативным режимом для тяжелой ВП является респираторный

фторхинолон, который следует сочетать с другим антибактериальным препаратом, чаще всего бета-лактамым [143].

1.5. Альтернативные варианты фармакотерапии внебольничной пневмонии

В настоящее время разрабатываются новые варианты фармакотерапии ВП, к которым можно отнести: омадациклин, лефамулин, солитромицин, цефтаролин, немоноксацин и делафлоксацин [41,53,231]. Омадациклин – новый тетрациклин, который обходит прежние механизмы резистентности бактерий, оказался равноценным препаратом в ходе второго рандомизированного 3 фазового исследования при лечении ВП. Тем не менее результаты исследования, опубликованные в «New England Journal of Medicine» [217], оставляют открытым вопрос, насколько эффективным будет, допущенный в США (а скоро и в Европе), антибиотик при лечении осложненных инфекций [157]. Лефамулин – полусинтетический антибиотик класса плевомутилинов, был признан нетоксичным в сравнении с моксифлоксацином в исследовании 3 фазы 2019 года, в том же году был одобрен для применения в США [104,191]. Лефамулин показан для лечения бактериальных инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *Legionella pneumophila*, *M. pneumoniae* или *Cf. pneumoniae* у взрослых [148, 160] Цефтаролин – цефалоспорин 5 поколения, сравнительно с другими цефалоспоридами превосходит по активности в отношении грамположительных бактерий, включая мультирезистентные штаммы *S. pneumoniae* и MRSA (метициллинустойчивого золотистого стафилококка) [155, 207]. В клинических исследованиях FOCUS 1 и FOCUS 2 были доказаны эффективность и хорошая переносимость цефтаролина при лечении ВП у госпитализированных пациентов [188]. Основные показания к применению этого препарата – ВП, а также осложненные инфекции кожи и мягких тканей [208]. Исследования немоноксацина, антибиотика из группы нефторированных хинолонов,

продемонстрировали безопасность и эффективность сравнительно с левофлоксацином в 3 испытаниях, главным образом в Азии и России [84]. Во время клинических исследований немоноксацина наблюдалась высокая активность препарата в отношении к MRSA, к пневмококкам и стафилококкам, устойчивых к респираторным фторхинолонам, и к другим, грамположительным, грамотрицательным и атипичным микроорганизмам [94]. Делтафлоксацин, новый респираторный фторхинолон, обладает преимуществом в активности как против MRSA, так и против псевдомонад и получил одобрение в октябре 2019 года для лечения ВП у взрослых в США [99, 127].

1.6. Отличительные особенности течения и фармакотерапии вирусной пневмонии

Принципиальное значение для корректного ведения пациента с ВП имеет правильное установление этиологии заболевания. Несмотря на подавляющее большинство бактериальных возбудителей, в течение последнего десятилетия отмечается увеличение заболеваемости именно вирусной пневмонией [105, 128]. Ранее считалось, что вирусы составляют лишь 8% случаев пневмоний, по поводу которой пациенты госпитализируются, однако последние исследования показали, что данные возбудители играют более значимую роль: приблизительно от 13 до 50% случаев пневмоний вызваны вирусами и от 8 до 27% случаев – смешанной (бактериально-вирусной) этиологии [156]. Среди всех внебольничных вирусных пневмоний у взрослых на вирусы гриппа типов А и В приходится более 50% случаев. Существующие исследования показали различную роль в этиологии других вирусов, вызывающих ВП, к которым относятся: респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) – от 1 до 4% случаев заболевания, аденовирус – 1-4%, вирус парагриппа – 2-3%, человеческий метапневмовирус – 0-4% и,

актуальный на сегодняшний день, коронавирус – 1-14% случаев пневмонии [45,149].

Так, ежегодно гриппом заболевают около 500 млн человек, из которых 2 млн умирают от различных осложнений. Это заболевание является значительной медико-социальной проблемой, прежде всего из-за масштабов заболеваемости, большое количество осложнений и связанных с этими факторами экономических потерь: на лечение гриппа и его осложнений (прежде всего это пневмония) ежегодно в мире расходуется около 20 млрд долл. США [151]. Еще одной неприятной и весьма опасной особенностью этого «обычного» заболевания является его непредсказуемость. В зависимости от вирулентности возбудителя, наличия сопутствующих заболеваний, а также возраста пациента, вирусная пневмония может варьировать от легкой степени тяжести до угрожающего жизни заболевания [45,178]. Считается, что у мужчин вирусная ВП развивается несколько чаще, чем у женщин.

Вирусы гриппа типов А и В оказывают особенное значимое воздействие на пожилых пациентов, уже страдающих от различных хронических заболеваний. Было подсчитано, что по меньшей мере 63% из 300 000 госпитализаций, связанных с гриппом, и 85% из 36 000 случаев смерти от гриппа приходится на пациентов в возрасте 65 лет и старше, несмотря на то, что эта группа составляет лишь 10% населения [46,95]. РСВ становится все более важным этиологическим фактором возникновения вирусной пневмонии у младенцев, детей и пожилых пациентов, вызывая 2-9% ежегодных 687 000 госпитализаций и 74 000 смертей от пневмонии в этой популяции [78,121].

У относительно здоровых взрослых пациентов, а также детей большинство вирусных пневмоний протекают как легкое течение заболевания. Главным исключением из этого правила стала пандемия гриппа H1N1 2009-2010 гг., когда инфекция была более распространена среди населения среднего возраста, чем среди пожилых людей [173]. Осложнения при гриппе можно условно разделить на

такие, которые вызваны непосредственно гриппозной инфекцией, и такие, которые обусловлены вторичной бактериальной микрофлорой. Самыми опасными среди гриппозных осложнений, как ранее упоминалось, являются поражения легких [22,129]. При гриппе по механизму развития, тяжести течения и последствий выделяют первичную гриппозную пневмонию, развивающуюся на 2-3-й день болезни, и вторичную гриппозно-бактериальную пневмонию, развивающуюся в конце 1-ой начале 2-й недели от дебюта болезни [98].

Этиологическая роль острой вирусной пневмонии часто недооценивается и у беременных, ведь в отличие от бактериальной ВП, вирусная может иметь серьезную и более стремительную клиническую прогрессию [49,82]. Также считается, что беременные с вирусной пневмонией имеют более высокий риск развития тяжелого течения заболевания, чем другие женщины [90,182].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), впервые выявленная 31 декабря 2019 года в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай, привела к глобальной чрезвычайной ситуации в области здравоохранения [83,93]. Накопленные исследования и наблюдения за период пандемии не позволяют полноценно описать механизм вирусного альвеолярно-капиллярного повреждения легочной ткани [97], однако, мировое медицинское сообщество пришло к однозначному выводу об отсутствии пользы в использовании антибактериальных препаратов без подтвержденных данных о присоединении бактериальной суперинфекции [76,139]. По некоторым данным, нерациональное использование антибактериальных препаратов может увеличивать летальность пациентов, а также приводить к возникновению устойчивых бактерий к современным АМП [198,235]. Таким образом, пандемия новой коронавирусной инфекции в очередной раз продемонстрировала необходимость обдуманного и обоснованного назначения лекарственных препаратов.

Фармакотерапия вирусной ВП отличается от таковой бактериальной этиологии, однако в обоих случаях наиболее раннее начало лечения, приводит к

уменьшению частоты осложнений [69,70]. Для лечения и профилактики вирусной инфекции вызванной гриппом А центрами США ранее были одобрены два препарата: амантадина гидрохлорид и его синтетический аналог – римантадина гидрохлорид. Механизм действия данных препаратов осуществляется за счет блокирования белка М2 в вирусном ионном канале, что ингибирует дальнейшее распространение вируса. Оба препарата хорошо усваиваются перорально [71]. Однако оба препарата не активны против инфекции вируса гриппа В и в настоящее время многие из существующих вирусных штаммов утратили чувствительность к амантадину/римантадину (включая вирус гриппа H1N1). Так, в период эпидемии гриппа H1N1 2009-2010 годов центры США, Российской Федерации и других Европейских стран по контролю и профилактике заболеваний рекомендовали осельтамивир или занамивир (ингибиторы нейраминидазы) для лечения всех госпитализированных пациентов с подозрением или подтвержденным заболеванием и для амбулаторных пациентов с повышенным риском осложнений инфекции H1N1 [175]. Механизм действия данной фармакологической группы связан с блокировкой поверхностного белка нейраминидазы, в результате чего вирус задерживается внутри инфицированных клеток респираторного эпителия, тем самым предотвращая распространение инфекции в организме и возникновение дальнейшей бактериальной суперинфекции. Ингибиторы нейраминидазы активны в отношении как вирусов гриппа типа А, так и типа В [75]. Результаты исследований занамивира (аналогично и для осельтамивира) подтвердили его эффективность только в случае начала терапии в течение 24-48 часов с момента появления симптомов у лихорадящих пациентов. При тяжелой гриппозной пневмонии противовирусные препараты следует назначать даже по прошествии 48 часов [23, 133].

В настоящее время наряду с новыми разработками антимикробных препаратов), идет поиск и противовирусных препаратов [100,120]. Например, балоксавир – перспективный препарат, который недавно был одобрен во всем

мире для лечения гриппа. Он активен как в отношении гриппа типа А, так и против типа В, эффективен в отношении резистентных штаммов, а также превосходит плацебо и осельтамивир в облегчении симптомов в снижении вирусной нагрузки [124].

1.7. Особенности профилактики внебольничной пневмонии

Для предотвращения развития ВП используют антипневмококковую и противогриппозную вакцины [74,223]. Целесообразность применения первой объясняется главным образом тем, что сегодня *S. pneumoniae* остается ведущим возбудителем бактериальной пневмонии у взрослых и, несмотря на доступную эффективную АМТ, обуславливает высокий уровень заболеваемости и летальности [118]. С целью специфической профилактики инвазивной пневмококковой инфекции, в том числе пневмококковой ВП с вторичной бактериемией, используют пневмококковую вакцину [137]. На сегодня для профилактики пневмококковой инфекции применяют два типа пневмококковой вакцины: неконъюгированную полисахаридную двадцатитрехвалентную пневмококковую вакцину (ПНВ-23) и конъюгированную тринадцативалентную вакцину (ПКВ-13) [23, 119]. Конъюгированная вакцина вызывает стойкий иммунитет в отличие от полисахаридных, разрешена в применении с двухмесячного возраста [91,92]. Длительность иммунного ответа при введении полисахаридных вакцин не более 5 лет, в связи с чем требуется ревакцинация данной вакциной каждые 5 лет [146, 147]. Но полисахаридные вакцины содержат большее количество серотипов, поэтому часто болеющим детям, пациентам с хроническими заболеваниями, иммунодефицитными состояниями, пожилым можно рекомендовать после вакцинации ПКВ-13 введение дополнительно дозы ПНВ-23 [158, 171]. Нередко пациенты имеют показания к введению как антипневмококковой, так и противогриппозной вакцины. Эти вакцины можно

вводить одновременно (в разные руки), что не приводит к повышению частоты нежелательных реакций или снижению иммунного ответа [23, 185]. Эффективность противогриппозной вакцины в предотвращении развития гриппа и его осложнений (в том числе и ВП) у здоровых лиц моложе 50 лет оценивается весьма высоко [180]. У лиц в возрасте 65 лет и старше вакцинация умеренно эффективна, но при этом способна снизить частоту эпизодов инфекции верхних дыхательных путей, ВП, госпитализации и летальных последствий [201]. Во время беременности также можно безопасно провести вакцинацию, при наличии высокого риска заражения пневмококковой инфекцией [218,219]. Более того, существуют данные, что иммунизация во время беременности может быть одним из способов предотвращения пневмококковой инфекции у младенцев в течение первых месяцев жизни [80,243,244].

Таким образом, выделяют следующие целевые группы для проведения вакцинации:

1. лица старше 50 лет [221];
2. лица, проживающие в домах длительного ухода за престарелыми [186];
3. пациенты с хроническими бронхолегочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями [210];
4. взрослые, подлежащие постоянному медицинскому наблюдению и которые лечились стационарно в предыдущем году по поводу метаболических нарушений (в том числе сахарного диабета), заболеваний почек, гемоглобинопатии [87];
5. иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция, приём цитостатиков, системных глюкокортикостероидов) [192,193];
6. женщины во II и III триместре беременности [164,174];
7. врачи, медсестры и другой персонал стационаров и амбулаторных учреждений [108].

Оптимальным временем для проведения вакцинации является октябрь–первая половина ноября. Вакцинация должна проводиться ежегодно, так как уровень защитных антител снижается в течение года [39,96].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика этапов исследования

Проведенное многоцентровое исследование (полное авторское название проекта «The assessment of students' and physicians' knowledge of community-acquired pneumonia basics» – «KNOCAP») представляет собой результат анонимного проспективного добровольного опроса по оценке знаний и предпочтений среди врачей терапевтического профиля и студентов старших медицинских курсов в вопросах ведения пациентов с ВП [63].

За период 2017-2020 гг. получены и проанализированы результаты опроса 588 врачей и 394 студентов-медиков из 14 центров Российской Федерации: Белгорода, Воронежа, Липецка, Тамбова, Краснодар, Саратова, Челябинска, Владивостока, Самары, Казани, Смоленска, Москвы, Курска, Красноярск; 2 центров из Украины: Днепр и Киев; Бишкека – центр Киргизской Республики (Рисунок 1).



Рисунок 1 – География проведённого многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования

В рамках вышеуказанного исследования «KNOCAP» проведено двухэтапное анкетирование 114 студентов основной и 91 студента контрольной групп V-VI курсов медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета и Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» или «Педиатрия». Первый этап данной части проекта был осуществлен за период 2017-2018, второй – за 2018-2019 учебных годов. Между двумя этапами анкетирования в одном из центров были проведены дополнительные образовательные мероприятия (помимо цикла, предусмотренного образовательной программой, по «клинической фармакологии» и «фармакологии»). В перечень дополнительных обучающих мероприятий входило: увеличение часов практических занятий, лекций с использованием иллюстративного материала, работа с учебно-методическим пособием по клинической фармакологии, где представлены ситуационные задачи по основным проблемам фармакотерапии ВП, разбор ошибочных вариантов ответов студентов для их последующего исключения, в том числе в предстоящей клинической практике. Таким образом, указанные респонденты образовали следующие группы: основную (опытную), в которой применены дополнительные обучающие мероприятия относительно фармакотерапии ВП и контрольную – респонденты, получающие привычную образовательную программу. Таким образом, внутригрупповые совокупности относятся к связанным, или парным, а межгрупповые совокупности, представленные разными респондентами из двух центров, – несвязанные.

На базе одной из поликлиник г. Белгород проведены аналогичные образовательные мероприятия для практикующих врачей. Так, в ходе второго этапа исследования «KNOCAP» за период 2017-2020 гг. проанализированы 242 врачебных протокола осмотра [66,67]. Затем, в ходе проведения образовательных мероприятий, врачам были предложены способы по оптимизации

фармакотерапии ВП, внедрена в работу поликлиники специально разработанная программа поддержки принятия врачебных решений касательно выбора антибиотикотерапии ВП. По завершении курса оптимизации, проведено повторное тестирование специалистов с целью оценки динамики уровня их знаний, а также параллельный анализ структуры их назначений при ведении пациентов с установленным диагнозом пневмонии [54,56].

Протоколы осмотра отбирались путем сплошного пересмотра врачебных историй болезни в базе данных поликлиники, в соответствии с критериями включения:

1. Наличие подтвержденного заключительного диагноза внебольничной пневмонии в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ X), кодирующаяся в рубриках – J13-J16 и J18.
2. Амбулаторное лечение в соответствии со шкалой CURB-65/CRB-65, оценивающей риск неблагоприятного прогноза и выбора места лечения при ВП [23,183].

Критерии исключения из исследования являются: пациенты с ВП, требующие госпитализации по шкале CURB-65/CRB-65 (нарушение сознания, азот мочевины крови > 7 ммоль/л (при наличии), ЧДД > 30 /мин, уровень АД: систолическое АД < 90 или диастолическое АД < 60 мм рт. ст., возраст > 65 лет); отсутствие необходимой информации для адекватной ретроспективной оценки тяжести состояния пациента.

В ходе завершающего этапа диссертационного исследования была выполнена статистическая обработка данных за весь период исследования (2017-2020 гг.) и интерпретация полученных результатов.

2.2. Особенности разработанной анкеты и методика оценки полученных данных

Использован метод анонимного анкетирования, для чего разработана оригинальная анкета, соответствующая основным пунктам национальных клинических рекомендаций [23]. В начале её заполнения врачам необходимо было отдельно указать стаж работы по терапевтической специальности. Во время обработки полученных данных, специалисты были ранжированы на две группы – врачи терапевтического профиля со стажем работы более 5 лет и менее 5 лет с целью выявления статистической значимости различий между группами [13]. Далее представлены базовые вопросы как по фармакотерапии ВП, так и по другим аспектам ведения пациента с данной патологией [62]. Анкета представляет собой перечень вопросов как тестового типа (с одним или несколькими вариантами правильных ответов), так и вопросов, в которых респонденту необходимо собственноручно вписать ответ (полный вариант опросника приведён в Приложении А). За неверный ответ респонденту начислялось 0 баллов, в зависимости от полноты ответа, за неполный или частично верный, – от 0,25 до 0,75, за верный – 1. Следовательно, при всех верных ответах, максимальный средний балл составлял – 1,0. Оценивались средние значения каждого респондента, средние по отдельным вопросам, средние значения по всей анкете. Среднее значение совокупности верных, частично верных и неверных ответов характеризовалось как «средний уровень полноты ответа на вопрос», эквивалентное понятие – «средний уровень правильности ответов». Также анализировались закономерности ответов на отдельно взятые вопросы. В вопросах, требующих самостоятельного письменного ответа, при его отсутствии, начислялось 0 баллов.

Следует отметить, что данная методика оценки знаний разработана исключительно для работы в рамках настоящего исследования «KNOCAP» и не

может полноценно отразить общий уровень качества образования в вузе и степень квалификационной подготовки практикующего специалиста.

2.3. Методы статистического анализа

Вся информация, внесенная в анкеты, была внесена в электронную базу данных и обработана с помощью прикладных программ Microsoft Excel 2016, Microsoft Access 2016, статистические данные были обработаны с помощью Statistica 10, SPSS IBM Statistics 26.

Для сравнения относительных показателей в динамике на двухэтапном исследовании («до-после») был использован критерий хи-квадрат МакНемара (тест МакНемара), с помощью которого была выполнена оценка статистической значимости различий показателей. Статистическая значимость различий фиксировалась при уровне двустороннего $p < 0,05$. Так же предварительно была определена нормальность распределения признака с помощью критерия Шапиро-Уилко, предназначенного для проверки простых гипотез о принадлежности анализируемой выборки некоторому известному закону на нормальность распределения [228]. Качественные переменные обрабатывались с помощью четырёхпольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона и применением точного критерия Фишера (при необходимости) [30].

В случае, когда фактор и (или) исход принимают три и более значений анализа была использована многопольная таблица. Значимость различий фиксировалась при уровне двустороннего $p < 0,05$, при необходимости, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга для множественных сравнений. Для оценки силы связи между категориальными признаками был использован критерий V-Крамера (интерпретация значений согласно рекомендациям Rea and Parker).

Были соблюдены все условия и ограничения применения критерия хи-квадрат Пирсона, а именно:

1. Сопоставляемые показатели измерены по номинальной шкале.
2. При анализе четырехпольных таблиц ожидаемые значения в каждой из ячеек составляют не менее 10. В том случае, если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление принимает значение от 5 до 9, критерий хи-квадрат рассчитан с поправкой Йейтса. При значениях в ячейке менее 5 – использован точный критерий Фишера.
3. Сопоставляемые группы являются независимыми. Критерий хи-квадрат не применялся при сравнении наблюдений "до-после". При сравнении двух связанных совокупностей проводился тест Мак-Немара или рассчитан Q-критерий Кохрена (в случае сравнения трех и более групп).
4. В случае анализа многопольных таблиц ожидаемое число наблюдений не принимало значений менее 5 более чем в 20% ячеек. В связи с чем, малые центры, не имеющие в сравнении между собой статистической значимости различий ($p > 0,05$), были объединены для соблюдения условий и ограничений использования произвольных таблиц сопряженности.

Статистическая обработка по выявлению предполагаемой зависимости между показателями среднего уровня полноты ответа и вероятностью правильно назначенной фармакотерапии была проведена и, в последующем, подтверждена методом бинарной логистической регрессии. Для графического представления полученных результатов, позволяющее оценить качество (диагностическую эффективность) прогностической модели логистической регрессии, а также найти оптимальное значение порога классификации (точка «cut-off») была дополнительно построена ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic).

Следует отметить, что параллельно анализируемое распределение данных выборки студентов и врачей терапевтического профиля является отличным от нормального, согласно критерию Шапиро-Уилко ($p < 0,05$). Следовательно,

соблюдаются и нижеуказанные условия, характерные для нормально распределенных совокупностей: максимальная близость или равенство значений средней арифметической, моды и медианы; соблюдение правила "трёх сигм" (в интервале $M \pm 1\sigma$ находятся не менее 68,3% вариант, в интервале $M \pm 2\sigma$ – не менее 95,5% вариант, в интервале $M \pm 3\sigma$ находятся не менее 99,7% вариант; показатели измерены в количественной шкале).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты фармакоэпидемиологического исследования по ведению пациентов с внебольничной пневмонией: анализ анкетирования специалистов

В анкетировании приняли участие 588 врачей терапевтического профиля России, Украины и Кыргызстана (из них 19,0% – из Белгорода, 18,2% – из Москвы, 10,2% – из Краснодара, 8,7% – из Воронежа, 7,5% – из Челябинска, 6,6% – из Тамбова, 5,4% – из Красноярска, 5,3% – из Курска, по 3,4% -из Татарстана и Смоленска, по 3,2% – из Днепра, Владивостока и Липецка, 2,6% – из Саратова). СПО указанных респондентов составил – 50,1 % (от 28,3% до 68,6% в разных центрах, $p < 0,05$). Сводные данные по уровням ответа в центрах представлены на Рисунке 2. Минимальный уровень правильных ответов получен на вопросы № 13 (фармакотерапия нетяжелой ВП у пациентов с наличием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний) – 24,2% (от 1,3 до 62,9% среди центров, $p < 0,01$), № 7 (оптимальные сроки повторного рентгенологического исследования при условии положительной клинической картины) – менее 28,9% (от полного отсутствия правильного ответа до 46,2%, $p < 0,01$), № 12 (схема лечения пациента ВП при отсутствии факторов риска и/или сопутствующих заболеваний) – 27,0% (от 2,5 до 74,5%, $p < 0,01$). Максимальный средний уровень правильных ответов приходится на вопросы № 3 (основные методы профилактики ВП) – 84,1% (от 68,4 до 100,0%, $p < 0,01$), № 8 (причины задержки начала антимикробной терапии) – 84,0% (от 20 до 100%, $p > 0,05$), № 6 (условия неточного диагноза ВП) – 61,3% (от 25 до 90%, $p < 0,01$).



Рисунок 2 – Минимальный, максимальный и средний уровни ответа полноты знаний врачей по вопросам ведения пациентов с внебольничной пневмонии среди центров

Параллельно оценивались знания 394 студентов старших курсов медицинских вузов (среди которых 29,0% – из Воронежа, 23,6% – из Белгорода, 17,2% – из Челябинска, 10,5% – из Днепра и Киева (объединенный центр Украины), 7,6% – из Бишкека, 6,8% – из Саратова и 5,3% – из Красноярска). Средний уровень полноты ответов по всем анкетам составил – 43,7 % (от 33,1% до 51,9% по разным центрам, $p < 0,05$). Минимальный уровень правильных ответов у данных респондентов получен на вопросы № 7 (срок повторного рентгенологического обследования) – 24,4% (от 10 до 40% среди центров, $p < 0,01$), № 11 (типичные ошибки стартовой АМТ) – менее 1% (от 19 до 40%, $p < 0,01$), № 12 (схема лечения пациента при наличии факторов риска и/или сопутствующих заболеваний) – 6% (от 0 до 25%, $p < 0,01$). Максимальный средний уровень правильных ответов приходится на вопросы № 3 (средства профилактики ВП) – 63,7% (от 31 до 90%, $p < 0,01$), № 8 (причины задержки начала антимикробной терапии) – 63,2% (от 52 до 79%, $p > 0,05$), № 10 («ступенчатая терапия» ВП) – 61,6% (от 48 до 90%, $p < 0,01$).

Распределение уровней минимального, максимального и СПО на вопросы среди центров представлены на Рисунке 3.

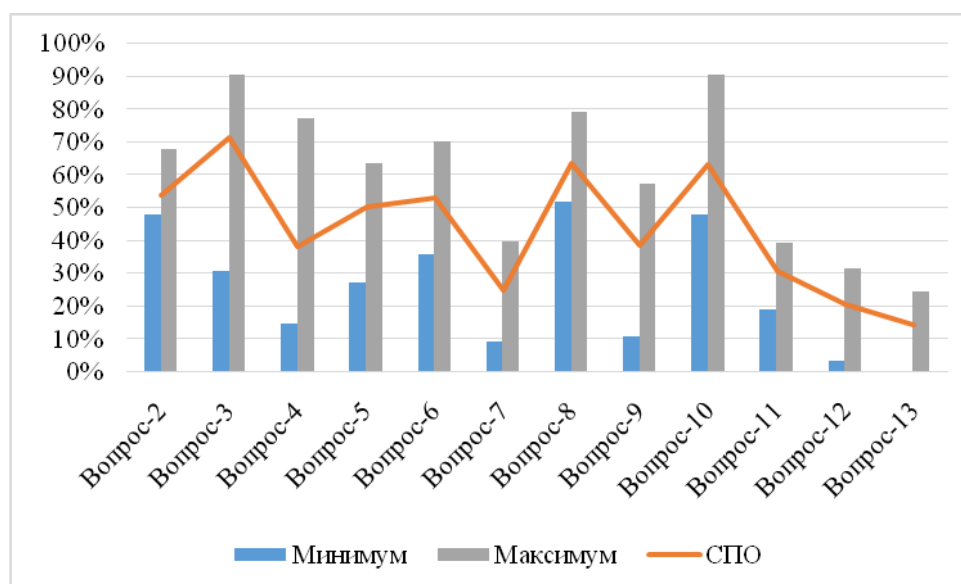


Рисунок 3 – Минимальный, средний и максимальный уровни полноты ответов студентов-медиков

Первый вопрос разработанной анкеты – описательного характера, в нём респондентам предлагалось определиться с предпочтениями относительно использования нормативных документов при лечении ВП. Были предложены следующие варианты ответов: приказ, стандарт, руководство, лечу исходя из личного опыта, затрудняюсь ответить и «другое», где предлагалось вписать свой вариант. Большинство врачей указали стандарт – 31,9%, 31,5% выбрали 2 и более нормативных документов для лечения ВП, приказ и «другое» используют по 9,3% опрошенных, 6,1% выбрали руководство, лечат исходя из личного опыта – 4,2% опрошенных, различные руководства используют лишь 1,4%, при этом затруднение в ответе испытали 6,3% практикующих врачей. Следует отметить, что данный вопрос позволяет косвенно отразить ориентированность респондентов в использовании актуальных нормативных документов и не предполагает наличие правильного ответа, а также ориентирован уже на практикующих врачей, в связи с этим полученные результаты от студентов не учитывались при анализе данных.

Второй вопрос определял представления об основных возбудителях ВП. У лиц молодого и среднего возраста с частотой обнаружения до 30 % наиболее актуальны — *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [232]. В 3–40 % случаев отмечается сочетание типичных и атипичных возбудителей пневмонии [9,26]. У молодых людей заболевание протекает как моноинфекция, а у лиц старше 65 лет вызывается сочетаниями грамположительной и грамотрицательной флоры [18,102]. Однако, вне зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний и специфических факторов риска наиболее распространённым возбудителем ВП является пневмококк — *Streptococcus pneumoniae*, частота обнаружения которого достигает до 76 % [1,31]. Верно справились с этим вопросом 33,5% студентов-медиков и 40,5% опрошенных врачей. СПО данного вопроса составляет 56,3% среди врачей и 53,9% среди студентов ($p < 0,05$, Рисунок 4).

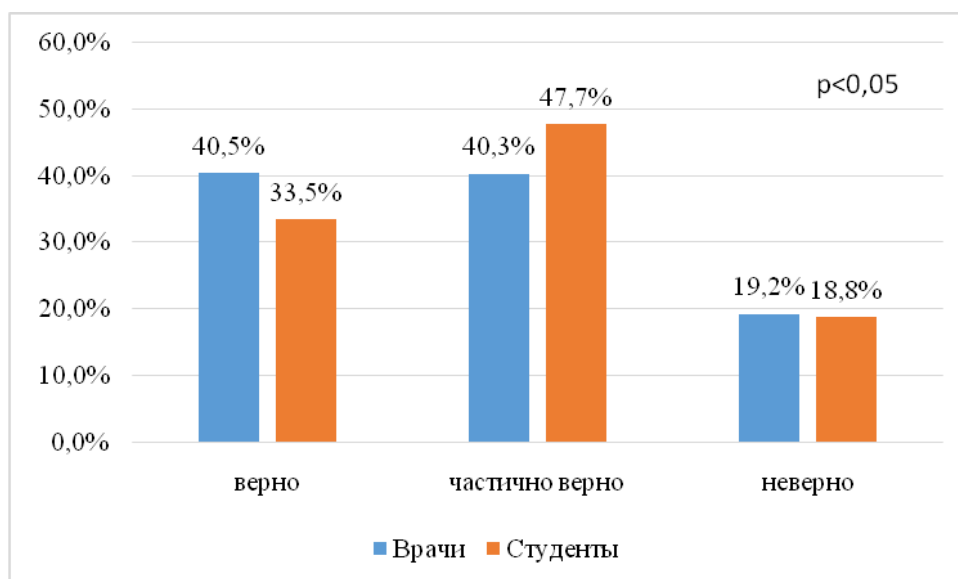


Рисунок 4 – Сравнительный анализ ответов на вопрос о наиболее часто встречающемся возбудителе внебольничной пневмонии

Предупреждение развития ВП является одним из основных компонентов стратегии сокращения заболеваемости и смертности [20]. На сегодняшний день

известно 96 серотипов пневмококков, из которых 20 вызывают тяжелые заболевания, остальные в большинстве не представляют опасности для здоровья человека. Вакцинация пневмококковыми вакцинами (ПНВ-23 и ПКВ-13) защищает только от тех пневмококков, серотипы которых входят в данную вакцину [130,179]. Таким образом, иммунизация против пневмококка и гриппа в настоящее время является наиболее эффективным способом профилактики ВП [23,181]. Об этом знают 76,9% врачей терапевтического профиля и 63,7% опрошенных студентов. СПО составил 83,8% среди врачей и 73,0% у студентов ($p < 0,001$, Рисунок 5). При этом положительное отношение к проведению вакцинации выразили 82,5% процентов опрошенных практикующих специалистов и 67,4% студентов-медиков, по разным причинам неопределенное – 11,6% и 12,0% соответственно, «никогда не слышал» о данном способе профилактики 1,5% врачей и 5,3% студентов-медиков, а «отрицательное» отношение к пневмококковой вакцине указали 0,9% среди специалистов и 8,9% студентов.

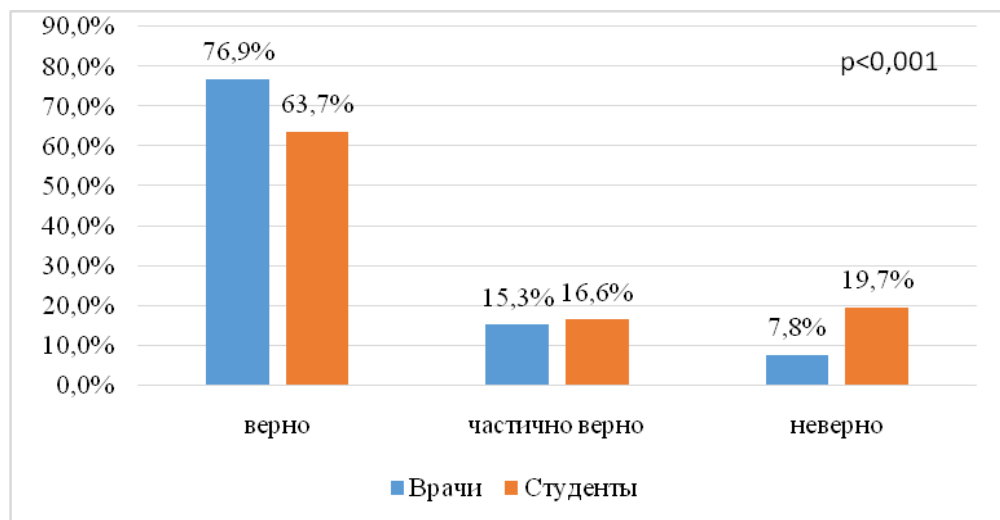


Рисунок 5 – Сравнительный анализ ответов на вопрос о профилактике внебольничной пневмонии

Вопрос выбора основного диагностического признака при осмотре пациента с ВП предполагал наличие единственно верного ответа – синдром уплотнения легочной ткани, который характеризуется наличием инфильтрации, затемнения на рентгене, а также комплексом клинических проявлений (крепитация, бронхофония, усиление голосового дрожание, притупление перкуторного звука) [19,246]. С данным вопросом справились 28,4% практикующих врачей и 32,1% студентов, СПО составляет 32,0% и 39,3% соответственно ($p < 0,05$, Рисунок 6).

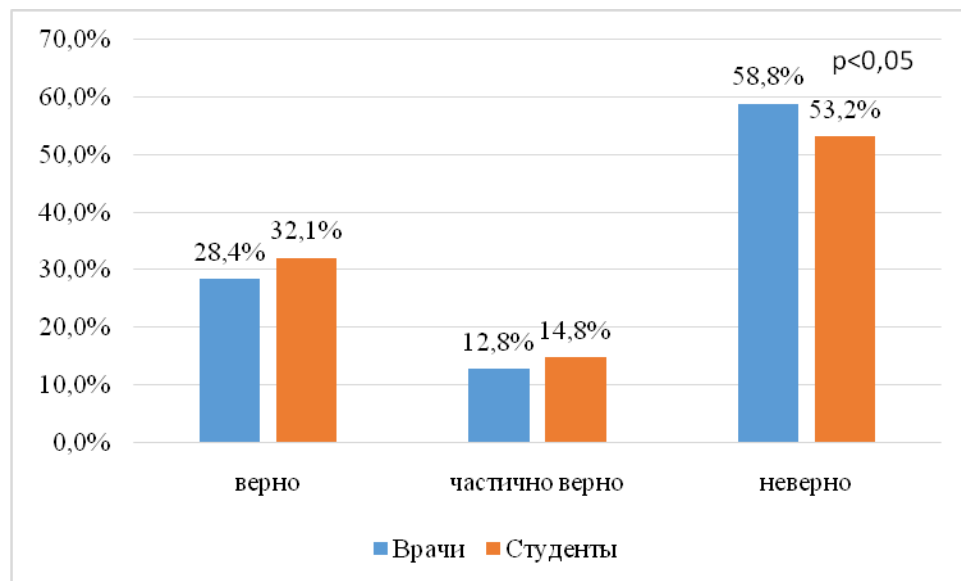


Рисунок 6 – Распределение ответов на вопрос выбора основного диагностического признака при осмотре пациента с внебольничной пневмонией

Вопрос №5. Помимо сбора анамнеза и физического обследования, диагностический минимум должен включать исследования, позволяющие установить диагноз пневмонии и решить вопрос о тяжести течения и необходимости госпитализации пациента. Таковыми являются общий анализ крови и рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях [23, 29]. Респондентам дополнительно были предложены следующие варианты ответов: рентгенография в одной проекции, общеклиническая биохимия крови, клинический анализ мокроты, микробиологический анализ мокроты и

«затрудняюсь ответить». С этим вопросом верно справились лишь 17,2% опрошенных врачей и 10,2% студентов; СПО 52,0% и 50,5% соответственно ($p>0,05$, Рисунок 7).

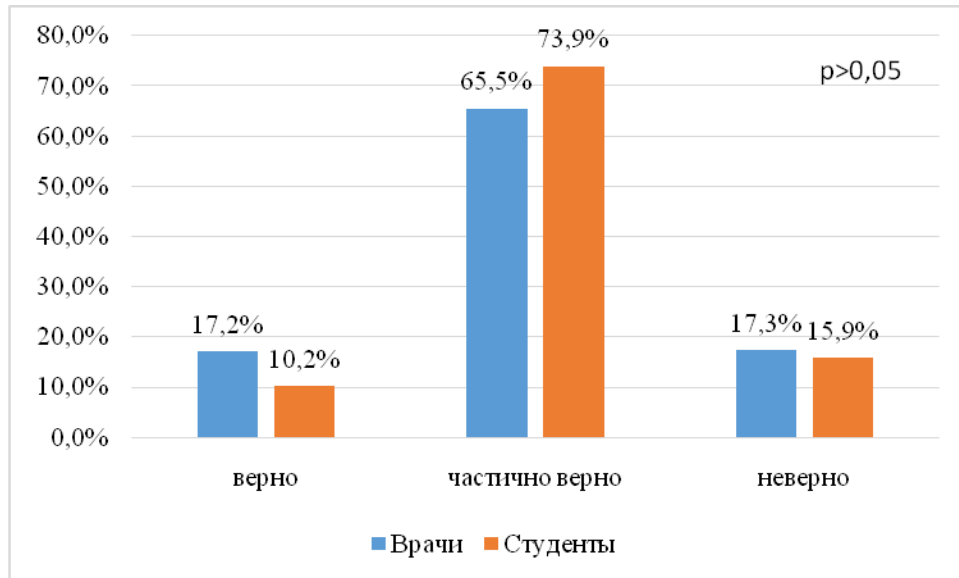


Рисунок 7 – Диагностический минимум нетяжелой внебольничной пневмонии: сравнительный анализ ответов

Низкий уровень ответа по данному вопросу в большинстве своём обусловлен частым выбором респондентами (как студентами, так и врачами) вариантов «общеклиническая биохимия крови» и/или «микробиологический анализ мокроты». Однако, биохимическое исследование крови (мочевина, креатинин, печеночные ферменты, электролиты) не имеет значения в плане диагностики пневмонии или уточнения ее этиологии, однако его результаты могут быть полезны с целью оценки тяжести ВП и решения вопроса о целесообразности госпитализации пациента [32,89].

При этом, в настоящее время определение концентрации, например, С-реактивного белка (СРБ) в крови больных ВП регламентировано в ряде международных стандартов [42,102]. Так, согласно рекомендациям Британского торакального общества, пороговое значение $\text{СРБ}>100$ мг/л при наличии

клинических симптомов инфекционного поражения органов дыхательной системы положено в основу диагностики пневмонии и безотлагательного начала антибактериальной терапии [250]. В современных условиях определение активности СРБ является обязательным при диагностике пневмонии у детей [236, 237]. Рутинная же микробиологическая диагностика пневмонии в амбулаторной практике недостаточно информативна и не оказывает существенного влияния на выбор антибактериального препарата [47].

Недоступность или отсутствие рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких (флюорография или рентгенография органов грудной клетки) диагноз пневмонии делает неточным или неопределенным [23]. В настоящем вопросе СПО у врачей терапевтического профиля составляет 61,5%, аналогичный показатель студентов – 52,3% ($p < 0,05$, Рисунок 8). При этом полностью правильно с поставленным вопросом справилось 42,9% студентов и более половины опрошенных врачей – 53,9%.

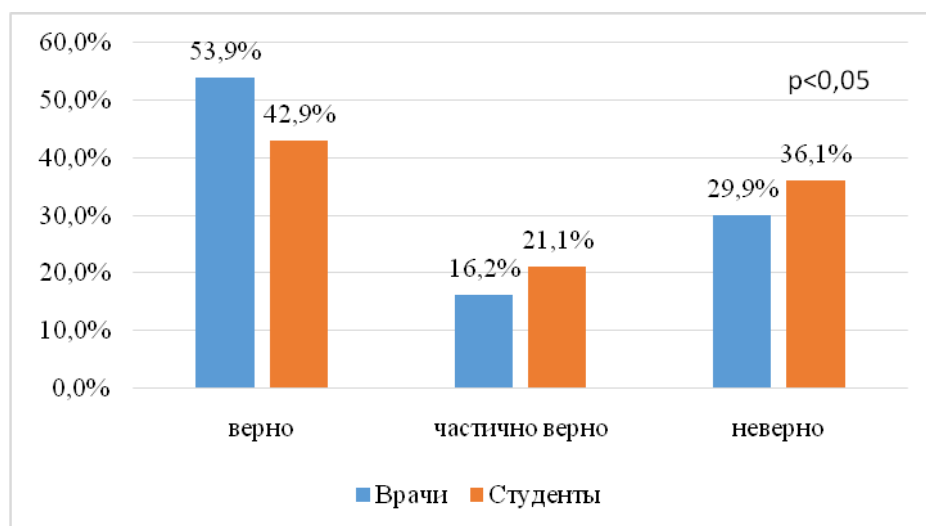


Рисунок 8 – Ответы респондентов на вопрос о причинах неточного диагноза внебольничной пневмонии

При положительной динамике лечения ВП контрольное рентгенологическое исследование целесообразно не ранее чем через 14 дней [23], ведь длительность обратного развития пневмонии в среднем составляет от 3 до 6 недель [38,58]. У

большинства врачей и студентов старших медицинских курсов данный вопрос №7 вызвал затруднение: респонденты ошибочно полагают, что данный срок может составлять меньшее количество времени (10 и менее дней). В результате, верно указать необходимый срок смогли лишь 24,4% студентов и лишь 28,7% врачей (Рисунок 9). СПО составляет 24,5% и 27,0% соответственно ($p>0,05$).

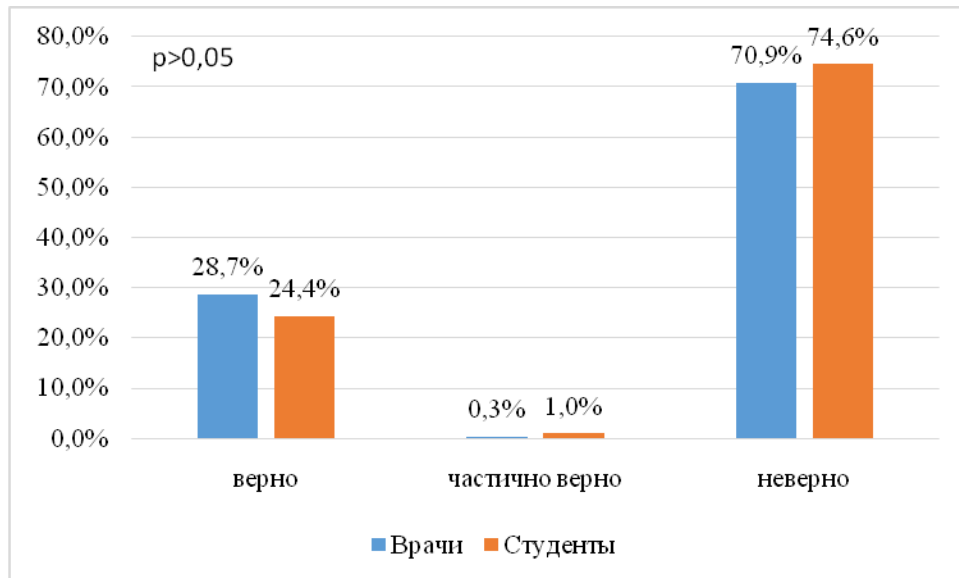


Рисунок 9 – Вопрос о допустимых сроках повторного рентгена: распределение ответов

Следующая часть опросника посвящена вопросам фармакотерапии внебольничной пневмонии. С целью уточнения наиболее «проблемных» мест у специалистов с опытом работы как менее, так и более 5 лет, в вопросах данного блока будет приведён дополнительный статистический анализ полученных данных путём ранжирования имеющейся выборки врачей терапевтического профиля и сравнения результатов по этим двум группам.

Так, в вопросе о задержке начала антибиотикотерапии при подтвержденном диагнозе внебольничной пневмонии респондентам необходимо было указать возможность наличия причин для такого исхода. Несмотря на важность получения лабораторного материала (кровь, мокрота) до назначения антибиотиков, микробиологическое исследование, отсутствие

вышеперечисленных не должно быть причиной задержки антимикробной терапии [21, 23]. 62,3% опрошенных студентов-медиков и 83,2% опрошенных специалистов, указали, что не бывает оснований для задержки в начале АМТ при подтвержденном диагнозе ($p < 0,001$, Рисунок 10).

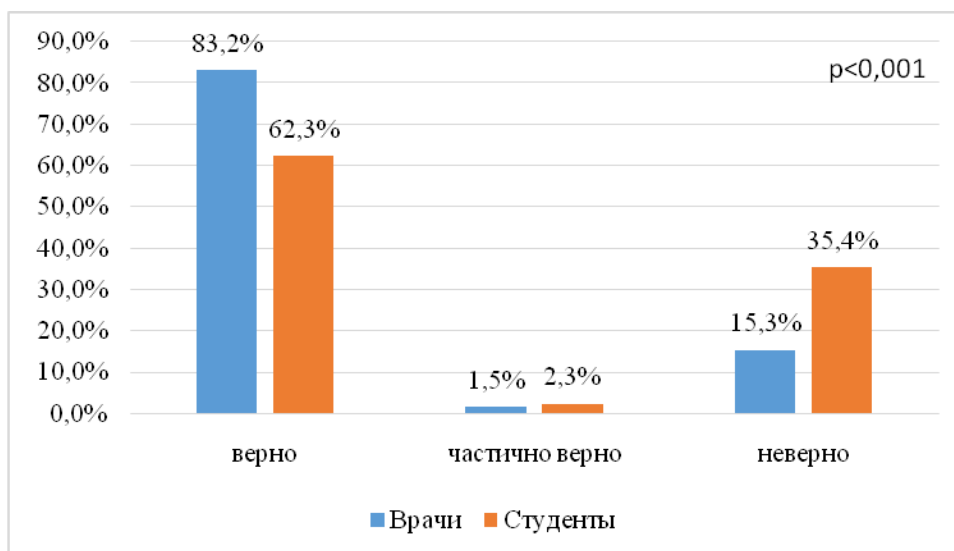


Рисунок 10 – Вопрос о причинах задержки начала фармакотерапии при подтвержденном диагнозе внебольничной пневмонии

При этом, дополнительная статистическая обработка среди врачей терапевтического профиля со стажем работы более и менее 5 лет, не выявила статистически значимых различий в знаниях данного вопроса при сравнении двух групп, то есть $p > 0,05$ (Рисунок 11).

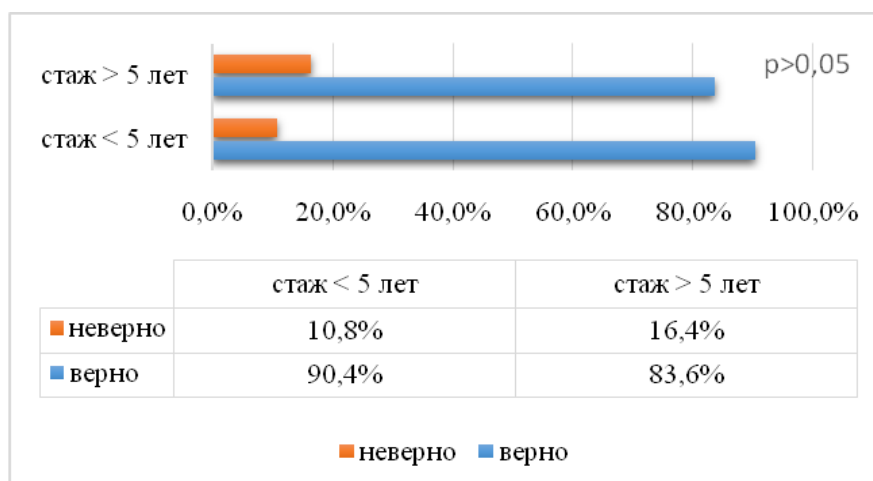


Рисунок 11 – Возможные причины задержки начала антибиотикотерапии: распределение результатов в зависимости от стажа специалиста

Ключевым критерием отмены АМТ при нетяжелой ВП является стойкая нормализация температуры тела на протяжении 48-72 ч. при положительной динамике других симптомов и отсутствии признаков клинической нестабильности [23,36]. СПО на вопрос об адекватной продолжительности АМТ составляет 39,8% в группе студентов и 51,5% в группе врачей ($p < 0,05$), распределение ответов указанных групп представлено на Рисунке 12.

При сравнении знаний врачей по группам не было выявлено статистически значимых различий по данному вопросу ($p > 0,05$), несмотря на то, что количественно лучше ответили менее опытные врачи.

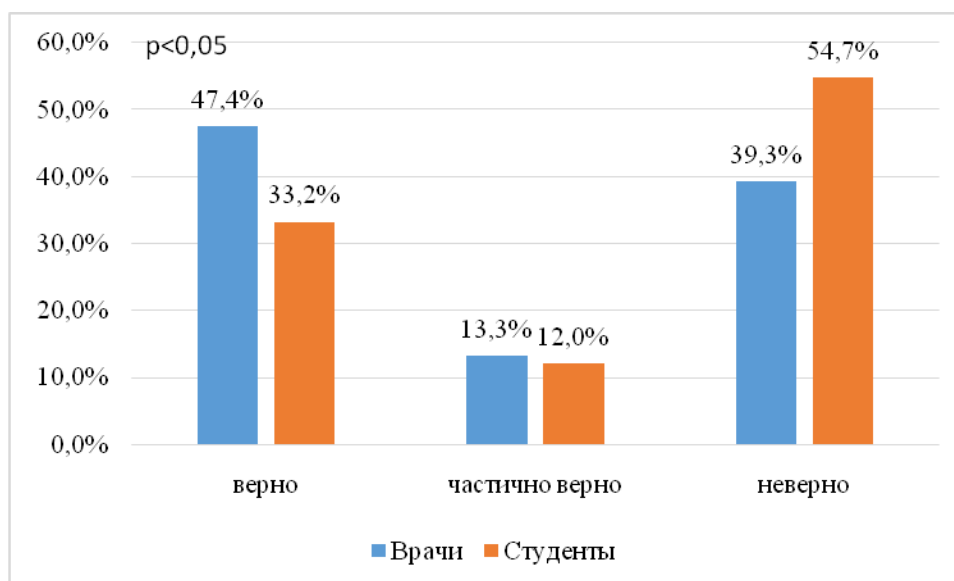


Рисунок 12 – Ключевые критерии отмены антибиотикотерапии: ответы респондентов

Следующий пункт анкеты был посвящен вопросу «ступенчатой терапии» ВБ. Данный вид АМТ предполагает двухэтапное применение антимикробных препаратов: осуществление перехода с парентеральной на пероральную форму препарата [35,51], сразу после стабилизации состояния больного, нормализации температуры и улучшения клинической картины ВП. На практике переход на пероральный способ введения АМП появляется в среднем через 2-3 дня после начала лечения [59]. Несмотря на важность знания данной тактики лечения, СПО в группе врачей и в группе студентов составляет 64,9% и 58,4% соответственно ($p < 0,05$). Распределение ответов двух групп представлено ниже (Рисунок 13).

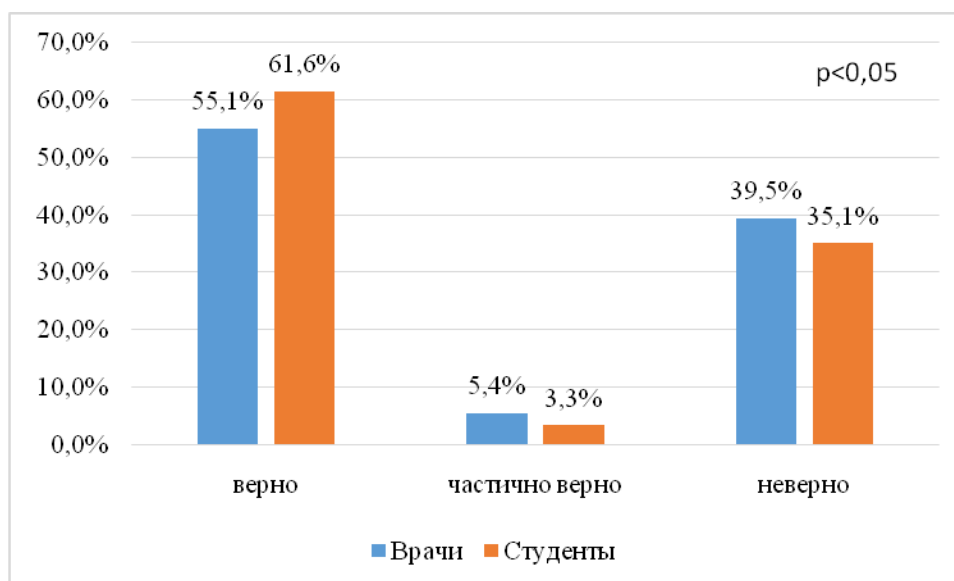


Рисунок 13 – Распределение полученных ответов на вопрос о знании «ступенчатой терапии»

Сравнительный анализ между двумя группами врачей не показал статистической разницы, т.е. для данного вопроса также можно сделать высказание предположение, что наличие стажа не определяет вероятность более или менее корректного ответа ($p > 0,05$, Рисунок 14).

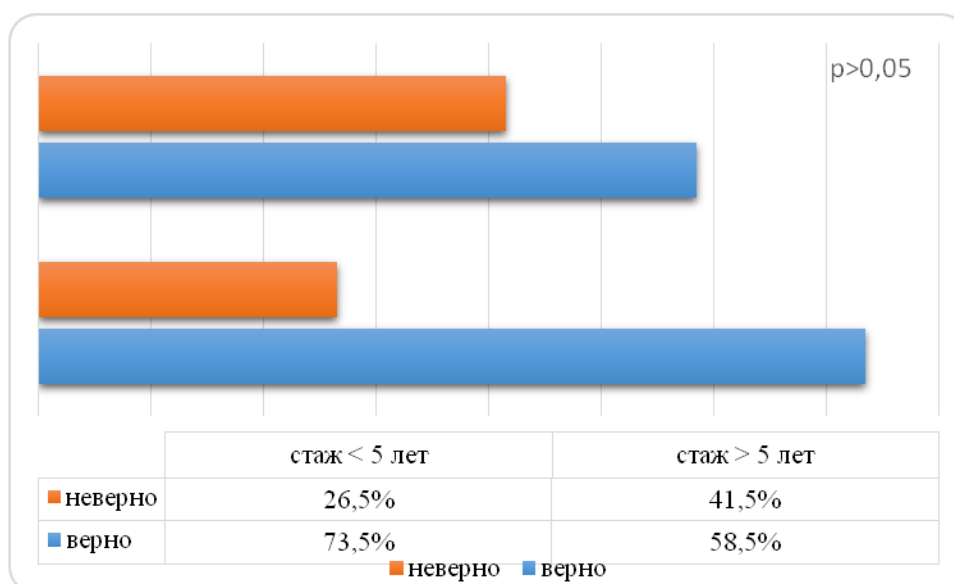


Рисунок 14 – Распределение ответов на вопрос о «ступенчатой терапии» внебольничной пневмонии между группами врачей

В очередном вопросе необходимо было указать типовые ошибки в стартовой АМТ нетяжелой ВП. Респондентам были предложены следующие варианты ответов: применение ампициллин/оксациллина, применение ципрофлоксацина, применение цефазолина, применение ампициллина внутрь, применение респираторных фторхинолонов у пациентов без факторов риска и «затрудняюсь ответить». В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [23], каждый из вышеперечисленных ответов относится к ошибочной стратегии ведения пациента с нетяжелой ВП.

Верно ответили на поставленный вопрос менее 10% опрошенных врачей и менее 1% студентов (Рисунок 15), так как значительное количество респондентов указали не всё необходимое. СПО составляет 36,4% среди врачей терапевтических специальностей и 30,9% у студентов старших медицинских курсов ($p < 0,001$).

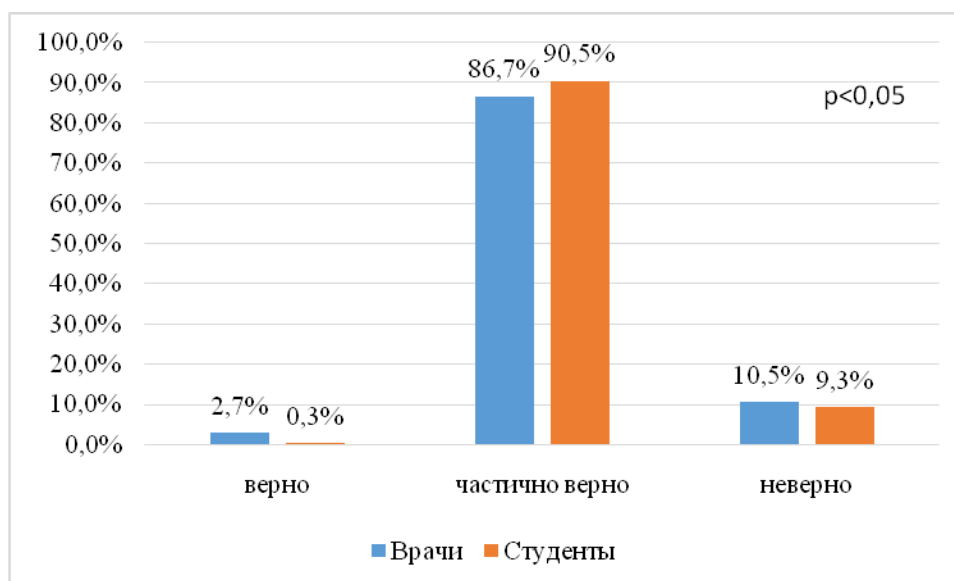


Рисунок 15 – Вопрос о типовых ошибках в фармакотерапии нетяжелой внебольничной пневмонии: распределение ответов

Сравнительный анализ двух групп врачей не показал статистической разницы, то есть для данного вопроса также можно сделать предположение, что

наличие стажа не определяет вероятность более или менее корректного ответа ($p>0,05$, Рисунок 16).

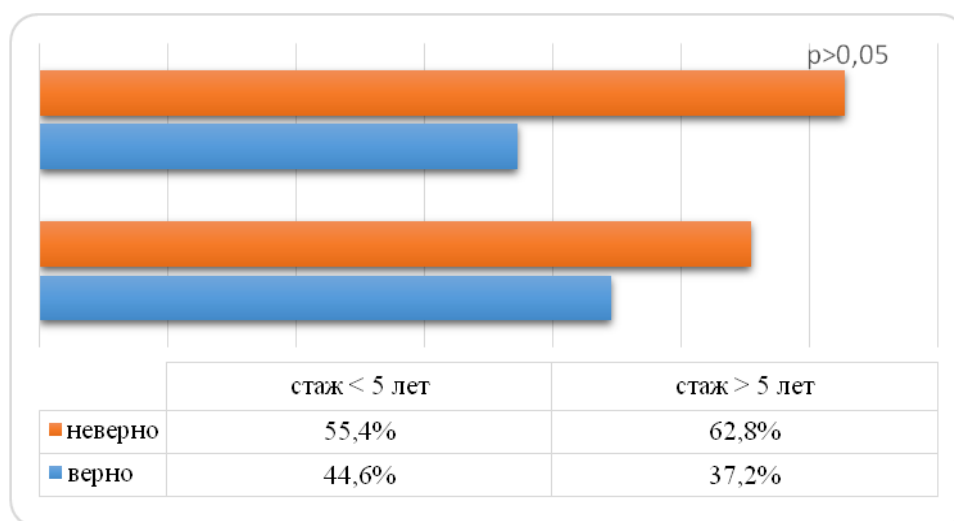


Рисунок 16 – Распределение ответов в вопросе выбора типовых ошибок в стартовой антимикробной терапии нетяжелой внебольничной пневмонии

Так, к основным ошибкам относят следующие варианты АМТ нетяжелой внебольничной пневмонии:

1. ампициллин+оксациллин – не должен применяться в медицинской практике из-за нерациональной комбинации антибиотиков [10];
2. применение ампициллина внутрь сопровождается низкой биодоступностью препарата (40%) по сравнению с амоксициллином (75-93%) [18];
3. ципрофлоксацин малоактивен в отношении *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* [123];
4. цефазолин также обладает низкой активностью против пневмококков, а также отсутствием клинически значимой активности в отношении *H. influenzae*;
5. нецелесообразно назначение в качестве препаратов выбора респираторных фторхинолонов у пациентов без факторов риска [109, 145].

Дальнейшие два вопроса требовали от респондента самостоятельно написать ответ.

В первом из них необходимо было указать оптимальную стартовую терапию при лечении нетяжелой ВП у пациента с отсутствием факторов риска и сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, хронической обструктивной болезни лёгких, хроническая почечная недостаточность, хронический алкоголизм, истощение, наркомания, цирроз печени) и/или приема за последние 3 месяца системных антимикробных препарата два и более дней [64, 65]. Препараты выбора, согласно клиническим рекомендациям, – амоксициллин либо макролиды [23,225]. Несмотря на то, что *in vitro* аминопенициллины не перекрывают весь спектр потенциальных возбудителей, в ходе клинических исследований не выявлено различий в эффективности этих антибиотиков [162]. Макролидам следует отдавать предпочтение при подозрении на «атипичную» этиологию заболевания [33,40]. Следует подчеркнуть, что достижение положительной динамики у пациентов данной группы возможно при назначении пероральных форм АМП, ведь назначение парентерального введения АМП в амбулаторных условиях увеличивает риск возникновения постинъекционных абсцессов [177].

На данный вопрос менее 10% среди двух групп респондентов ответили верно (Рисунок 17). СПО врачей терапевтического профиля по данному вопросу составляет 27,0% и 31,0% у студентов ($p>0,05$). Основные ошибки респондентов были допущены в плане выбора необходимого АМП: большинство опрошенных специалистов (55%) для лечения ВП без факторов риска в качестве первой линии АМП указали защищенные пенициллины, 16% – цефалоспорины и 6% – респираторные фторхинолоны, оставшееся количество (24%) вписали неверную дозу, кратность, продолжительность приема либо указали парентеральный путь введения препарата.

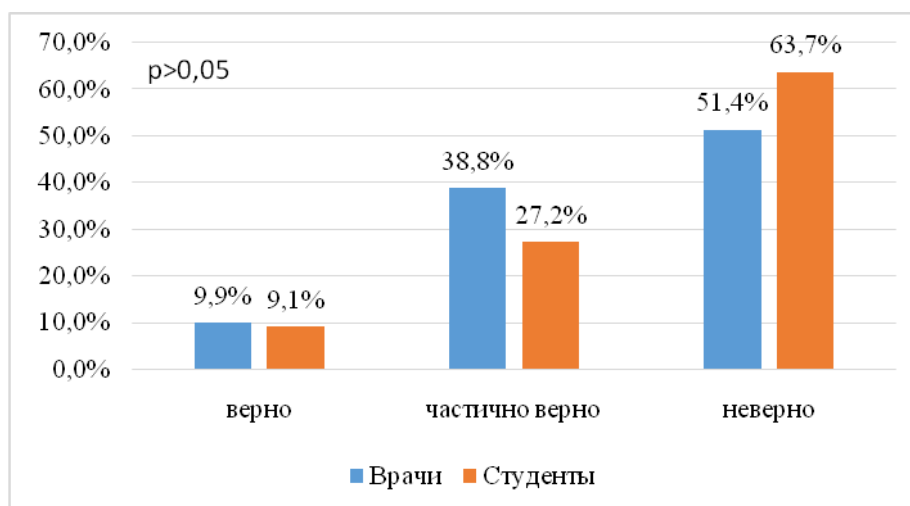


Рисунок 17 – Фармакотерапия нетяжелой внебольничной пневмонии при условии отсутствия факторов риска и сопутствующих заболеваний: ответы респондентов

Следует отметить, что врачи терапевтического профиля, имеющие стаж работы более 5 лет, ожидаемо, на данный вопрос дали большее количество правильных ответов ($p < 0,05$, V Крамера = 0,24), чем группа со стажем менее 5 лет (Рисунок 18).

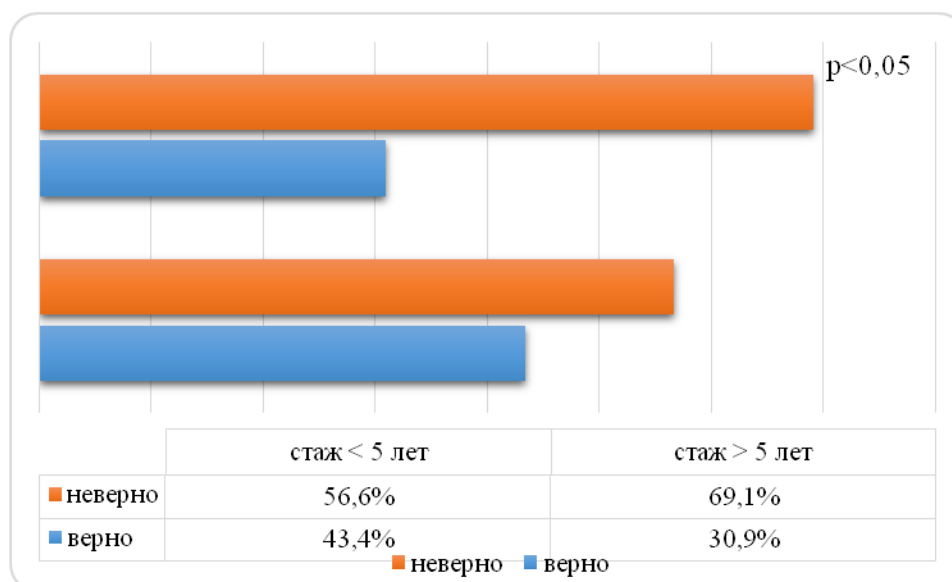


Рисунок 18 – Вопрос выбора оптимальной стартовой терапии при лечении пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонии с отсутствием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний

В следующем вопросе подобного типа следовало указать оптимальную стартовую терапию при лечении пациентов с нетяжелой ВП, но с наличием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний (истощение, наркомания, хронический алкоголизм, сахарный диабет, ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени) и/или для пациентов, принимавших за последние 3 месяца системные АМП два и более дней. При лечении данных больных также рекомендовано так же использование таблетированных форм АМП, однако тактика АМТ у таких больных меняется, так как возрастает вероятность этиологической роли грамотрицательной флоры [150,191]. В качестве стартовой терапии рекомендуется использование комбинированных АМП: амоксициллин+клавулановая кислота [23,202]. В связи с наличием природной резистентности к β -лактамам и ряду других АМП, существует единый подход к выбору препаратов для АМТ при наличии факторов риска «атипичной» микрофлоры [14,226]. Наибольшей природной активностью в отношении атипичных микроорганизмов обладают макролиды, тетрациклины (доксциклин) и респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин), которые и являются препаратами выбора при лечении ВП микоплазменной и хламидийной этиологии у взрослых [195, 197]. Альтернативой комбинированной терапии или респираторных фторхинолонов, согласно актуальным клиническим рекомендациям, является назначение пероральных цефалоспоринов (цефдиторен) [23]. Менее половины опрошенных врачей – 44,0% ответили частично верно, 48,3% указали неверный ответ и лишь 7,7% – верный.

Анализ сравниваемых групп показал, что врачи терапевтического профиля, проработавшие по специальности более 5 лет, имеют статистически незначимое превосходство над врачами с более меньшим стажем ($p>0,05$, Рисунок 19).

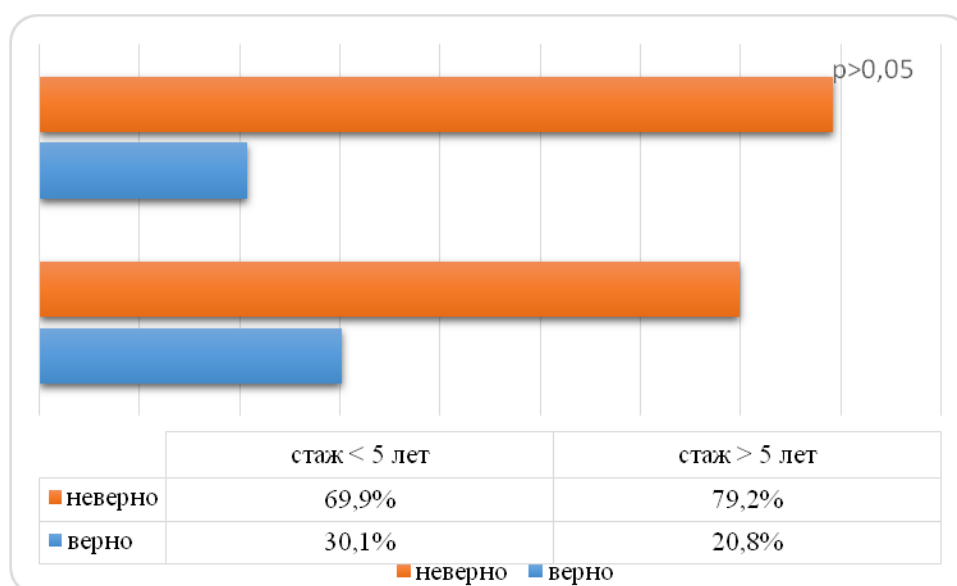


Рисунок 19 – Распределение ответов в вопросе выбора оптимальной стартовой терапии при лечении пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией с наличием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний

Среди группы студентов верно ответили лишь 6,1% опрошенных, при этом весомая часть указала частично верный вариант (21,6%), затруднились ответить – 72,3% (Рисунок 20).

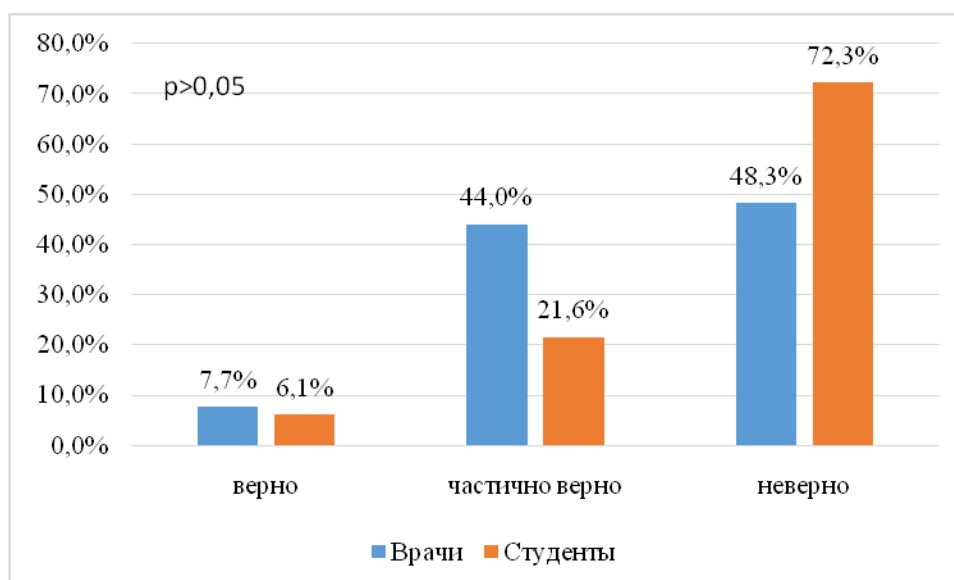


Рисунок 20 – Фармакотерапия нетяжелой внебольничной пневмонии при наличии факторов риска и сопутствующих заболеваний: ответы респондентов

СПО врачей терапевтического профиля по данному вопросу составляет 24,2% и 21% у студентов ($p>0,05$). Значительное количество ошибок (38%) было допущено при указании дозы, кратности, продолжительности приема АМТ, а также неверно выбранный путь приема (парентеральный, вместо перорального); 57% опрошенных считают, что в амбулаторных условиях целесообразно использовать парентеральные цефалоспорины в качестве фармакотерапии первой линии ВП у пациентов с факторами риска и еще 5% специалистов указали для этого незащищенные пенициллины.

Для комплексной оценки ситуации данного исследования авторы рассчитали средний уровень полноты ответов для каждого респондента в группе студентов и врачей по всем вопросам анкеты в целом (Рисунок 21).

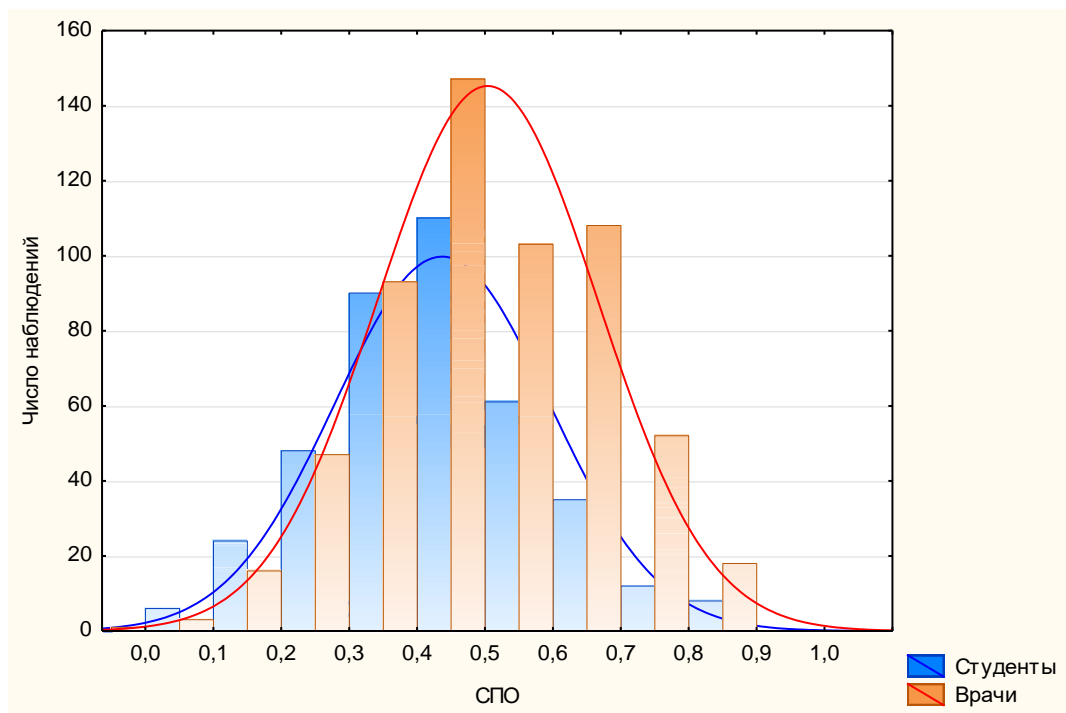


Рисунок 21 – Сравнение суммарных знаний врачей и студентов по среднему уровню полноты ответов

В последнем вопросе анкеты необходимо было указать наличие или отсутствие субъективной потребности в проведении образовательных программах

по вопросам ведения пациентов с ВП. Так, большинство респондентов (68% врачей и 63% студентов) высказались о необходимости таких мероприятий.

По результатам проведённого многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования, можно сделать следующие предварительные выводы:

1. Наибольшее количество неправильных ответов было допущено в следующих вопросах: выбор стартовой АМТ у пациентов, как с наличием факторов риска, так и с их отсутствием; выбор типичных ошибок фармакотерапии ВП; в вопросе о сроках проведения повторного рентгенологического исследования на фоне положительной динамики лечения ВП, а также выбор основных диагностических критериев ВП;
2. Выявлено значимое несоответствие имеющихся знаний респондентов актуальным клиническим рекомендациям по ВП;
3. Установлено, что и студенты старших медицинских курсов, и врачи терапевтического профиля, вне зависимости от имеющего у них стажа практической деятельности, нуждаются в проведении дополнительных образовательных мероприятий для коррекции допущенных ошибок фармакотерапии по итогам настоящего ФЭИ.

3.2. Анализ структуры назначенной терапии внебольничной пневмонии среди врачей терапевтического профиля амбулаторного звена г. Белгород

3.2.1. Степень соответствия фармакотерапии внебольничной пневмонии клиническим рекомендациям

За период 2017-2020 гг. в поликлинике г. Белгорода были отобраны и проанализированы 242 протокола, содержащих основную информацию по

пациентам, обратившихся за помощью к врачу-терапевту для лечения нетяжелой внебольничной пневмонии в рамках амбулаторно-поликлинической помощи.

В вышеуказанных протоколах обследования зафиксированы все необходимые данные, позволяющие в полной мере ретроспективно оценить состояние больного, а именно: пол, возраст, основные жалобы, анамнез заболевания (сроки его начала, проведенные ранее диагностические исследования до настоящего обращения и их результаты, лечебные мероприятия), наличие сопутствующей патологии и/или перенесённых инфекций, аллергических реакций, указана информация о семейном и эпидемиологическом анамнезах, объективные данные больного (описаны лечащим врачом согласно принятым нормам оформления истории болезни) и, в качестве итога, сформулирован основной диагноз, план предстоящего обследования и лечения.

Таким образом, были рассмотрены две когорты больных: первая – пациенты с нетяжелой ВП и отсутствием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний, вторая – с наличием факторов риска и/или имеющих коморбидный фон (истощение, наркомания, хронический алкоголизм, сахарный диабет, ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени) и/или для пациентов, принимавших за последние 3 месяца системные АМП два и более дней. Несмотря на то, что в обоих случаях лечения вышеуказанных групп рекомендовано использование таблетированных форм АМП, тактика АМТ у таких больных меняется, так как возрастает вероятность этиологической роли грамотрицательной флоры, следовательно, подобное разграничение является необходимой частью фармакотерапии [104,105]. В итоге, количество больных в первой группе составило 138 (57%), во второй – 104 (43%). Следует акцентировать внимание на том, что основной причиной для распределения пациента с внебольничной пневмонией в группу № 2 стал самостоятельный приём больными антибактериальных препаратов накануне – 48 человек (46,2%); хроническая сердечная недостаточность была выявлена у 26

пациентов (25%), хроническая обструктивная болезнь легких и полиморбидность – у 13 (12,5%) и менее 5% суммарно составили пациенты с сахарным диабетом (1%) и хронической болезнью почек (2,8%) (Рисунок 22).

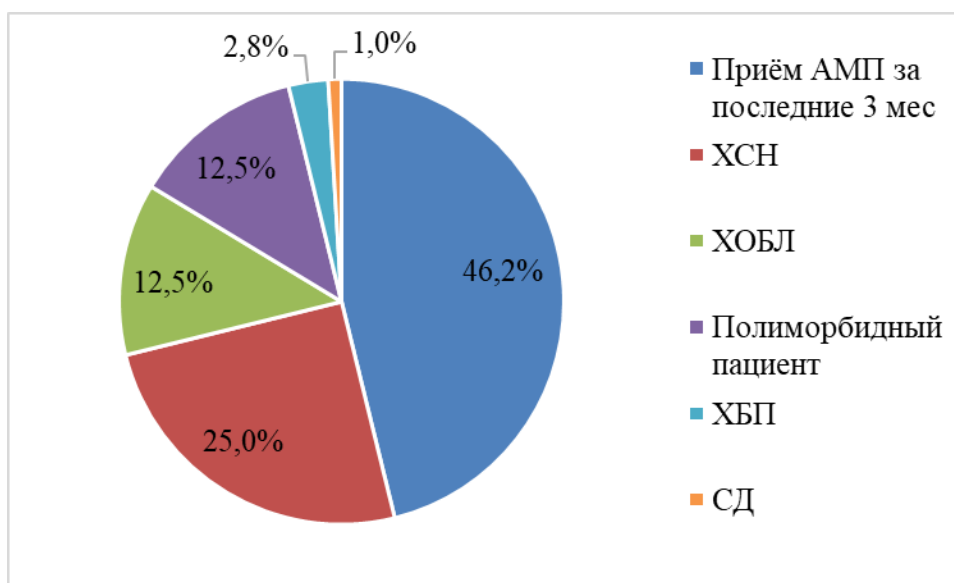


Рисунок 22 – Частота встречаемости факторов риска и/или сопутствующих заболеваний у пациентов с нетяжелой формой внебольничной пневмонии

После определения принадлежности к той или иной когорте, был проведен анализ фармакотерапии, назначенной доктором, и последующая оценка соответствия или не соответствия клиническим рекомендациям по ведению пациентов с внебольничной пневмонией. Пациентам, находящимся на амбулаторном лечении с отсутствием факторов риска и сопутствующих заболеваний (СД, застойная сердечная недостаточность, ХОБЛ, хроническая почечная недостаточность, хронический алкоголизм, истощение, наркомания, цирроз печени) и/или приема за последние 3 месяца системных АМП два и более дней целесообразна следующая схема выбора антибактериальных препаратов: препарат выбора (1 линия) – амоксициллин 500-1000 мг 2-3 р/сут (30-70 мг/кг) 5-7 дней внутрь; альтернатива (2 линия) – макролид (азитромицин 500 мг 1р/сут – 3дня, кларитромицин-ретард 500 мг 1р/сут 5-7 дней) внутрь. При этом

применение макролидов возможно лишь при условии резистентности последних к пневмококку менее 25%. Лечение больных с сопутствующей патологией включает монотерапию бета-лактаминового антибиотика (препарат выбора – 1 линия: амоксициллин/клавуланат 875 мг+125мг 2р/сут 5-7 дней внутрь или амоксициллин/сульбактам 875 мг+125мг 2р/сут 5-7 дней внутрь; альтернатива – 2 линия: респираторный фторхинолон (левофлоксацин 500 мг, моксифлоксацин 400 мг) 1р/сут 5-7 дней внутрь или цефдиторен 200-400 мг 2р/сут 5-7 дней внутрь.

По итогам исследования, лишь 75 пациентов (30,9%) получали лечение и диагностические обследования, соответствующие клиническим рекомендациям, 167 (69,1%) – не соответствующие в той или иной мере (Таблица 1).

Таблица 1 – Анализ соответствия фармакотерапии внебольничной пневмонии клиническим рекомендациям среди врачей терапевтических специальностей

Факторный признак	Соответствие фармакотерапии ВП клиническим рекомендациям		p; V Крамера
	Соответствует	Не соответствует	
Наличие ФР и/или сопутствующих заболеваний; приём АМП за последние 3 мес.	44 (43,6%)	57 (56,4%)	p <0,001*; V=0,203
Отсутствие ФР и/или сопутствующих заболеваний; приёма АМП за последние 3 мес.	31(22%)	110 (78%)	

*p<0,05 –статистически значимый результат

3.2.2. Основные ошибки, допущенные специалистами в ходе ведения пациента с внебольничной пневмонией

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, амоксициллин либо макролиды являются препаратами выбора для фармакотерапии нетяжелой ВП без факторов риска и/или сопутствующих заболеваний [23, 72]. Однако, исследуя реальную структуру фармакотерапии ВП в рекомендациях врачей-терапевтов амбулаторно-поликлинического звена, были выявлены некоторые отклонения. Значительная часть специалистов (56,8%) считает, что при лечении ВП пациентам с отсутствием сопутствующих заболеваний препаратом выбора является группа цефалоспоринов, используя парентеральный путь введения [68, 69], при этом достижение положительной клинической динамики у пациентов данной группы возможно и при назначении пероральных форм АМП [199]. 22,5% больным были назначены защищенные пенициллины, назначение которых так же показано лишь пациентам с наличием факторов риска, 12,6% лечение рекомендовано с помощью РФ и менее 10% больным АМП на первичном приёме при подтверждённом диагнозе ВП назначены не были (Рисунок 23).

При лечении пациентов, у которых был выявлен коморбидный фон, врачи терапевтических специальностей также допускали неточности. Согласно клиническим рекомендациям, стартовая терапия для вышеуказанной группы предполагает использование комбинированных АМП: амоксициллин+клавулановая кислота (при наличии подозрений о присутствии «атипичной» микрофлоры с дополнительным назначением макролидов) [23]. Альтернативой комбинированной терапии – приём респираторных фторхинолонов либо допускается назначение пероральных цефалоспоринов (цефдиторен). Так, 80% больным внебольничной пневмонией были назначены препараты группы цефалоспоринов парентерального способа введения, 8,3% – АМП назначен не был, амоксициллин и макролиды в качестве стартовой терапии

ВП с наличием фактором риска и/или сопутствующих заболеваний был назначен 6,7% и 5% пациентам соответственно (Рисунок 24).

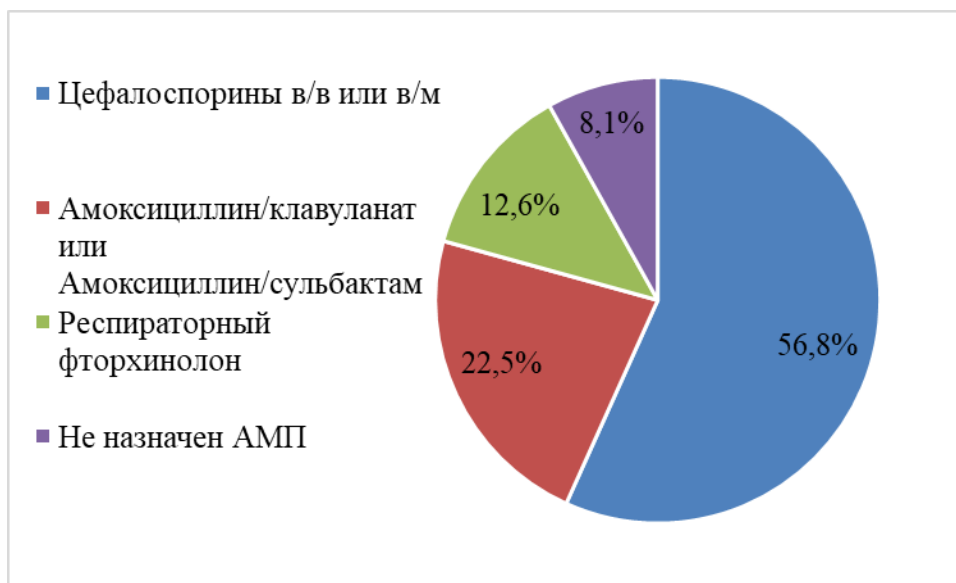


Рисунок 23 – Основные ошибки фармакотерапии нетяжелой внебольничной пневмонии у пациентов с отсутствием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний

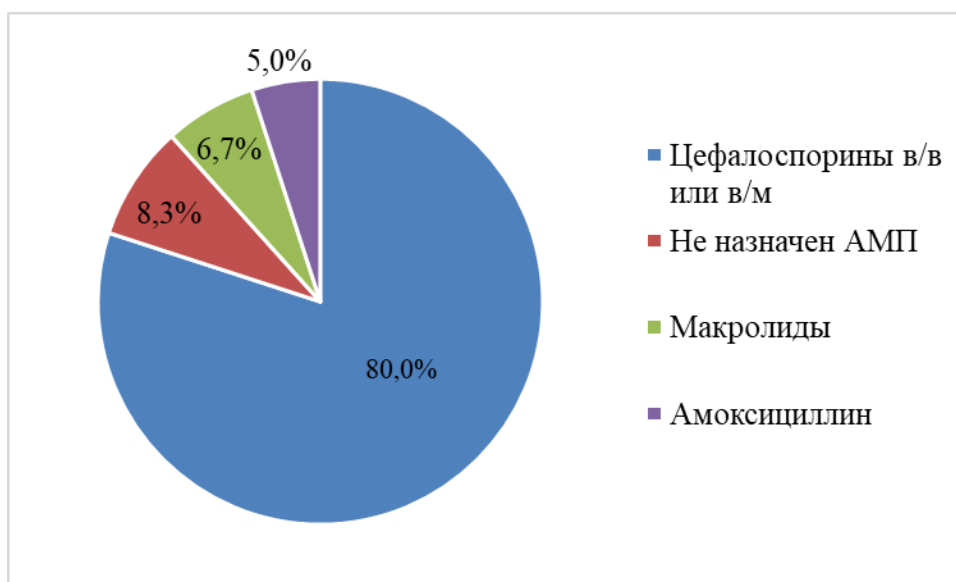


Рисунок 24 – Основные ошибки фармакотерапии нетяжелой внебольничной пневмонии для пациентов с наличием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний

Помимо корректно назначенного лечения для той или иной группы пациентов, для всех больных рекомендуется проведение диагностического минимума, который должен включать исследования, позволяющие установить диагноз пневмонии и решить вопрос о тяжести течения и необходимости госпитализации пациента. Таковым являются клинический анализ крови и рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях [23]. Среди проанализированных 242 протоколов, диагностическим минимумом в полной мере выполнен у 214 больных (88,4%), ещё 28 больным (11,6%) был не назначен общий анализ крови (Рисунок 25).

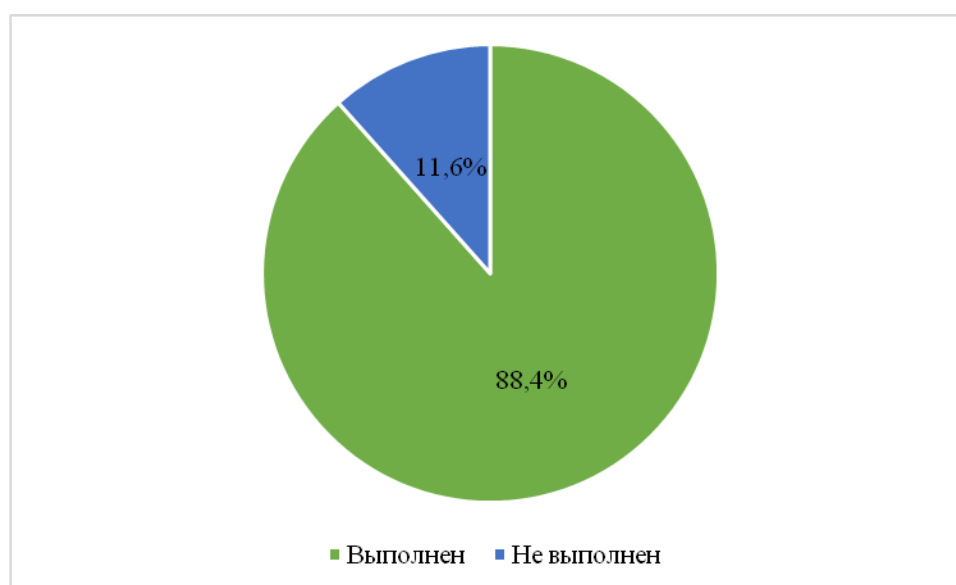


Рисунок 25 – Анализ назначения обязательных диагностических исследований больным внебольничной пневмонией

3.2.3. Определение зависимости вероятности назначения адекватной фармакотерапии от уровня врачебных ответов по анкете

Исходя из приведённых выше данных, можно предположить, что существует некая зависимость между проведённым анализом уровня знаний и предпочтений в рамках многоцентрового исследования «KNOCAP» по вопросам

ведения пациентов с ВП и фармакотерапией ВП в условиях реальной клинической практики на амбулаторно-поликлиническом этапе медицинской помощи.

На следующем этапе диссертационного исследования, врачи терапевтических специальностей, назначения которых были исследованы выше, были протестированы с помощью оригинальной анкеты по вопросам ведения пациентов с ВП и получены соответствующие уровни СПО. Статистическая обработка по выявлению предполагаемой зависимости между показателями среднего уровня полноты ответа и вероятностью правильно назначенной фармакотерапии была проведена и, в последующем, подтверждена методом бинарной логистической регрессии.

В конечном итоге, была выявлена следующая зависимость, описываемая уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -2,522 + 3,084 * X_{\text{СПО}} \quad (1)$$

где p – вероятность верно назначенной фармакотерапии ВП, $X_{\text{СПО}}$ – средний уровень полноты ответа.

Исходя из значения регрессионного коэффициента, фактор СПО имеет прямую связь с вероятностью, что структура назначений практикующего врача соответствует клиническим рекомендациям: увеличение СПО на 10% – увеличивает шансы правильного назначения фармакотерапии ВП в 2,18 раза (ДИ: 7,434-64,222).

При этом зависимости между стажем работы специалиста и правильностью назначенного им лечения выявлено не было ($p=0.744$).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p<0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 19,4% факторов, определяющих вероятность верно назначенной терапии ВП.

При оценке зависимости вероятности назначения фармакотерапии ВП в соответствующей клиническим рекомендациям от уровня полноты ответа специалиста по разработанной анкете с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 26).

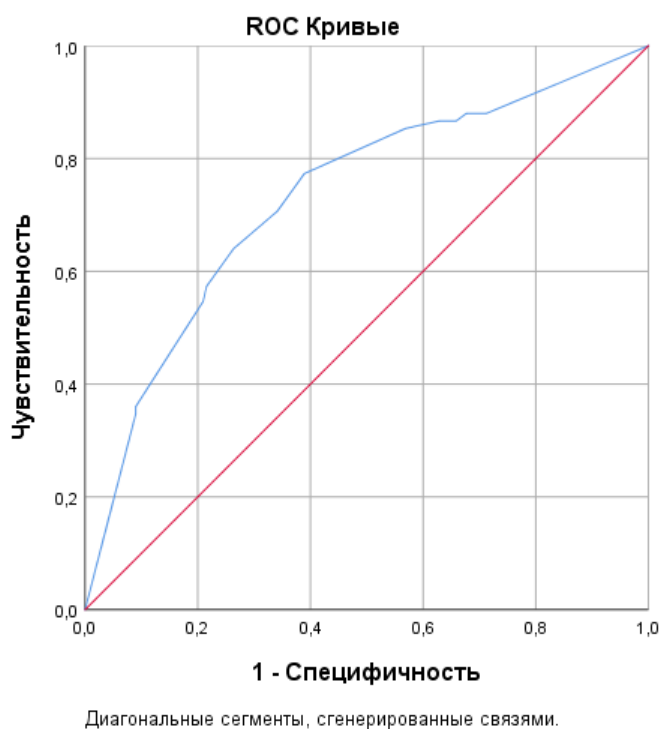


Рисунок 26 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности назначения фармакотерапии ВП в соответствующей клиническим рекомендациям от уровня полноты ответа специалиста по анкете

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза касательно выбора тактики фармакотерапии ВП, соответствующей с клиническими рекомендациям, и уровнем полученных знаний специалиста в ходе анкетирования (СПО), составила $0,731 \pm 0,036$ с 95% ДИ: 0,661-0,802. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение СПО в точке cut-off равно 0,479. Следовательно, при уровне СПО равном или превышающем значение 47,9% с большой долей вероятности назначенное лечение соответствующим специалистом будет

соответствовать клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ВП. Чувствительность и специфичность метода составили 70,1% и 65,9% соответственно.

Таким образом, имеем статистически подтвержденные данные о связи показателей среднего уровня полноты ответа со степенью правильности фармакотерапии в условиях реальной клинической практики врача амбулаторно-поликлинического звена. В связи с вышесказанным, автором настоящей работы было принято решение о проведении серий обучающих мероприятий среди двух исследуемых групп.

3.3. Динамика знаний специалистов в ходе оптимизации фармакотерапии внебольничной пневмонии: результаты двухэтапного исследования («до-после»)

3.3.1. Оценка изменения структуры назначений практикующих специалистов

Медиана первичного показателя уровня ответа (СПО) врачей составила 0,525 или 52,5% правильных ответов (Q_1 - Q_3 : 0,5-0,65). Исследование структуры их назначений выявило, что в 29,3% случаев фармакотерапия ВП соответствует клиническим рекомендациям, в 70,7% были обнаружены ошибки диагностического или фармакотерапевтического плана.

Следующим этапом было проведение образовательных мероприятий, в ходе которых врачам (аналогично со студентами) были предложены способы по оптимизации фармакотерапии ВП:

- Упор на изучение клинических рекомендаций (согласно данным настоящего исследования лишь 31% врачей и 37% студентов используют клинические рекомендации в качестве основного руководства к выбору АМТ);

- Разбор выявленных ошибочных вариантов фармакотерапии ВП с целью предупреждения назначения нерациональной АМТ;
- На основе ранее зарегистрированной программы «Амбулаторная помощь при COVID19» разработана и внедрена в клиническую практику подобная по концепции программа поддержки принятия врачебных решений – «Внебольничная пневмония в амбулаторной практике», оптимизирующая выбор стартовой антибиотикотерапии ВП, для врачей первичного звена;
- Внедрение в работу шкал (PSI, CURB-65) и/или алгоритмов для оценки тяжести и выбора корректной эмпирической АМТ из существующих клинических рекомендаций [23];
- Разбор ситуационных задач для понимания практической значимости настоящего обучения и максимального вовлечения специалистов в данный процесс.

После проведения мероприятий по оптимизации фармакотерапии ВП, группа врачей-терапевтов были повторно протестирована с помощью разработанной анкеты на основании клинических рекомендаций, а также исследована структура их дальнейших назначений. Повторная медиана уровня СПО выросла до 0,643 (64,3% верных ответов) (Q_1 - Q_3 : 0,44-0,74). Данный показатель увеличился более чем на 10% (Рисунок 27), следовательно, учитывая приведённый ранее статистический анализ в рамках бинарной логистической регрессии, увеличивает шансы правильного назначения фармакотерапии ВП в 2,18 раза.

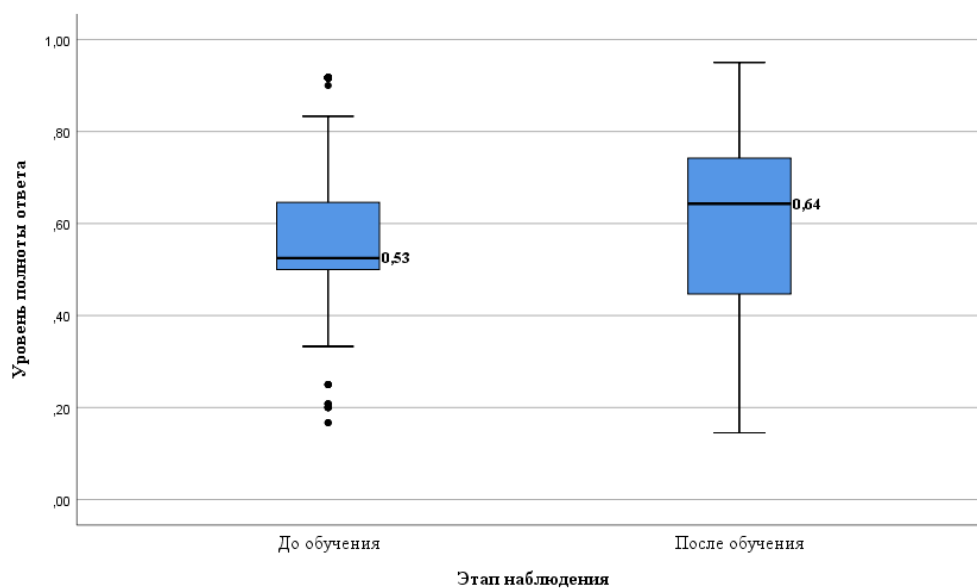


Рисунок 27 – Динамика изменения уровня полноты врачебных ответов в ходе реализации мероприятий по оптимизации лечения внебольничной пневмонии

Завершающее исследование структуры назначений выявило ожидаемое улучшение фармакотерапии нетяжелой формы ВП: после обучения уже в 68,4% случаев рекомендации специалистов соответствовали клиническим рекомендациям и лишь в 31,6% были обнаружены ошибки диагностического или фармакотерапевтического плана (Таблица 2).

Таблица 2 – Динамика знаний врачей-терапевтов в ходе оптимизации фармакотерапии внебольничной пневмонии

Этап наблюдения	Соответствие фармакотерапии ВП клиническим рекомендациям		p; V Крамера
	Соответствует	Не соответствует	
До обучения	43 (29,3%)	104 (70,7%)	p < 0,001; V=0,385
После обучения	34 (68,4%)	30 (31,6%)	

В свою очередь, было установлено статистически значимое снижение частоты нерациональных назначений в результате реализации предложенных мер по оптимизации лечения ВП – с 70,7% до 31,6% (p<0,001) (Рисунок 28).

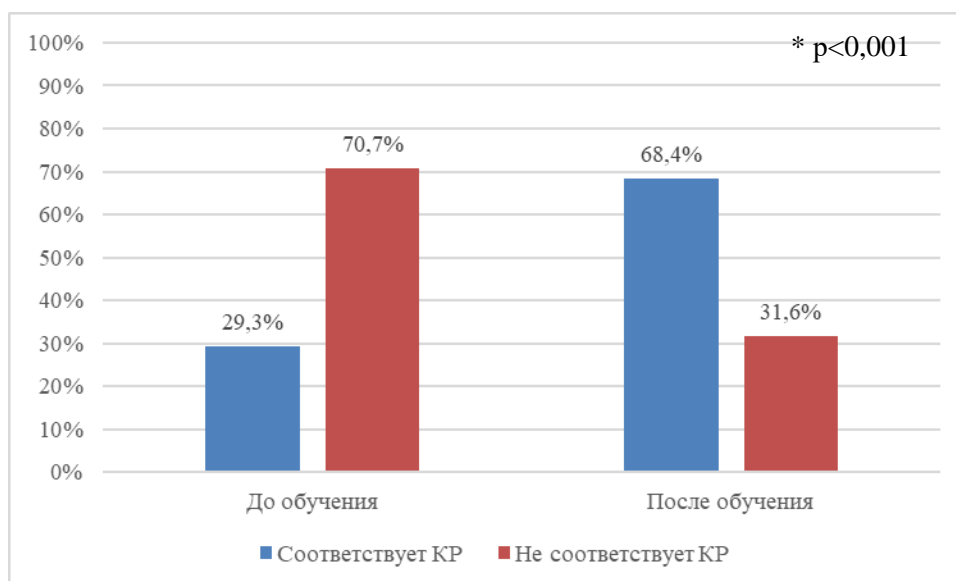


Рисунок 28 – Степень соответствия назначений специалистов клиническим рекомендациям в ходе внедрения обучающих схем

Полученная разница в значениях сопровождалась средневыраженной силой связи, согласно рекомендациям Rea & Parker ($V = 0,385$).

3.3.2. Оценка динамики уровня знаний студентов старших курсов медицинских вузов

На первом этапе было первично опрошено 114 студентов-медиков основной группы, затем, по прошествии курсов клинической фармакологии, различных терапевтических циклов, углубленной работы с учебно-методическим пособием по клинической фармакологии и т.д., те же студенты были повторно проанкетированы, суммарное число которых составило 110. Параллельно в контрольной группе был проведен первичный и повторный срез знаний 91 студента, не включающий дополнительных образовательных мероприятий между этапами.

В ходе исследования получены следующие результаты: при первичном анкетировании средний уровень знаний по анкетам в основной группе составил 40,6%, в контрольной 41,2 %, после проведения образовательных мероприятий

наблюдался значимый прирост уровня СПО в основной группе 53,6% и незначительный (43,2%) в контрольной. При этом анализ совокупных правильных, частично верных и ошибочных ответов по всем вопросам повторных анкет выявил статистически значимую связь между факторным и результативным признаками ($p < 0,001$, критерий χ^2 составляет 36.826) (Рисунок 29, Таблица 3).

Таблица 3 – Результаты динамики среднего уровня полноты ответов групп в процессе обучения

Исследуемая группа	Этап наблюдения		p
	1	2	
Основная	0,39±0,15	0,54±0,2	<0,001
Контрольная	0,41±0,15	0,43±0,17	0,37

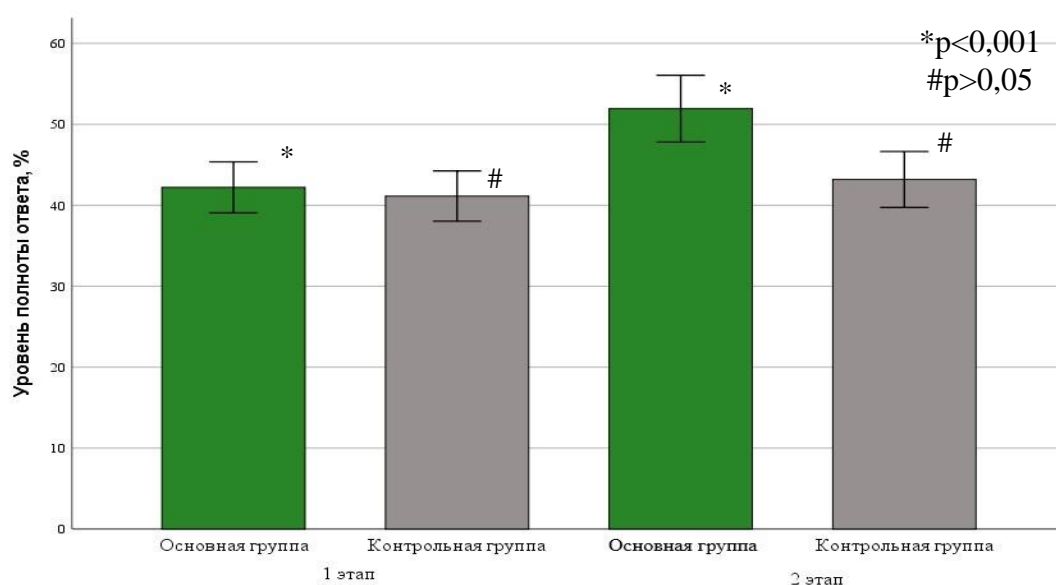


Рисунок 29 – Суммарное количество правильных, частично верных и ошибочных ответов по всем вопросам повторных анкет

Подробный разбор, полученных результатов по результатам анкетирования представлен далее.

Этиология ВП непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей [132]. Из многочисленных

микроорганизмов лишь некоторые обладают повышенной вирулентностью и при попадании в нижние отделы дыхательных путей способны вызывать воспалительную реакцию. Вышеперечисленными свойствами обладает *Streptococcus pneumoniae* [84,198]. Как было указано ранее, пневмококк – основной возбудитель ВП. На исходном этапе исследования в основной группе верный ответ был получен от 27,2% опрошенных, на втором этапе исследования – 34,5% (χ^2 МакНемара = 0,781, $p=0,377$), что является, несомненно, недостаточным уровнем осведомленности в данном вопросе (Рисунок 30). В контрольной группе результаты оказались равно противоположными: первично правильно ответило большее количество опрошенных (72,5%), нежели повторно (45,1%), при сравнении повторных выборок между собой статистически значимого отличия не было (χ^2 Пирсона = 2,306, $p>0,05$).

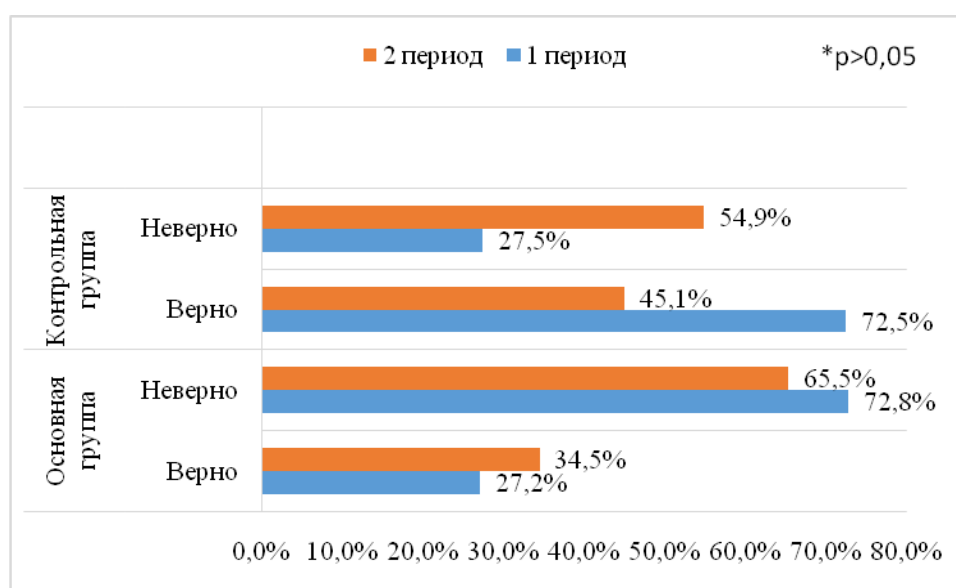


Рисунок 30 – Динамика ответов респондентов в вопросе о наиболее часто встречающемся возбудителе внебольничной пневмонии

Респондентами были допущены следующие ошибки: 27,6% опрошенных указали стрептококков вида *S.haemoliticus*, *S.pyogenes*, 26,3% студентов считают, что наиболее часто вызывают ВП атипичные микроорганизмы, 19,7% студентов выбрали род стафилококков (*S.aureus* и другие), а оставшееся количество

респондентов (26,4%) выбирали в качестве ответа вирусы/грибы/гемофильную палочку или энтеробактерии.

В следующем вопросе необходимо было выбрать высокоэффективные в настоящее время методы профилактики ВП, среди предложенных вариантов закаливания, гомеопатической и иммуномодулирующей терапии, единственно верным был ответ «вакцинация пневмококковой и противогриппозной вакциной» [50,90]. В начале исследования верный ответ был получен от 59,6% респондентов, а после проведения образовательных мероприятий – 70,9% (χ^2 МакНемара=2,513, $p=0,113$). Результаты контрольной группы: изначально правильный ответ выбрали 75,8% студентов, в конце цикла – 83,5% (Рисунок 31).

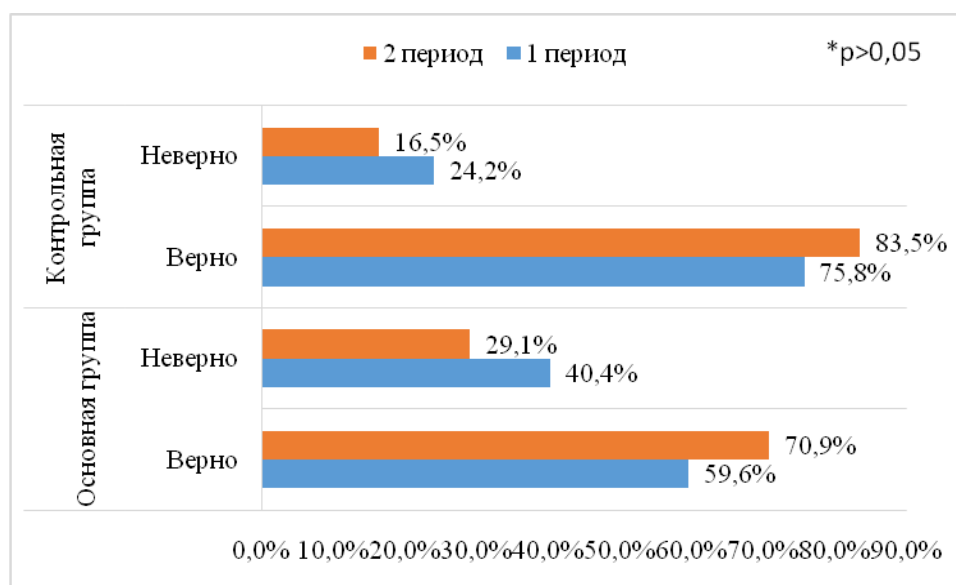


Рисунок 31 – Методы профилактики внебольничной пневмонии: динамика ответов респондентов

Разница прироста между повторными опросами в пользу основной группы является статистически значимой (χ^2 Пирсона = 4,418, $p = 0,036$). В рамках данного вопроса, респонденты выражали субъективное мнение касательно вакцинации, которое часто было «неоднозначным» (12%), а также достаточно большое количество респондентов полагаются на закаливающие процедуры и/или

иммуномодулирующую терапию. На сегодняшний день, доказательную базу имеет только вакцинация от пневмококка и гриппа [56,111].

Следующий вопрос, касательно выбора основного диагностического признака при осмотре пациента с ВП, предполагал наличие единственно верного ответа – синдром уплотнения легочной ткани [41,185]. К объективным признакам которого относятся: отставание пораженной стороны при дыхании и усиление голосового дрожания при пальпации над тем же участком, притупление перкуторного звука, при аускультации – ослабление везикулярного дыхания над очагами уплотнения, мелкопузырчатые звучные влажные хрипы или крепитация [32,122]. При отсутствии синдрома уплотнения рентгенологическое заключение о наличии пневмонии является неправомерным, ведь изменение легочного рисунка без инфильтрации легочной ткани может быть признаком другого заболевания [28, 183].

На исходном этапе исследования основной группы верный ответ был получен у 43% опрошенных, по окончании второго этапа – у 47,3% (Рисунок 32).

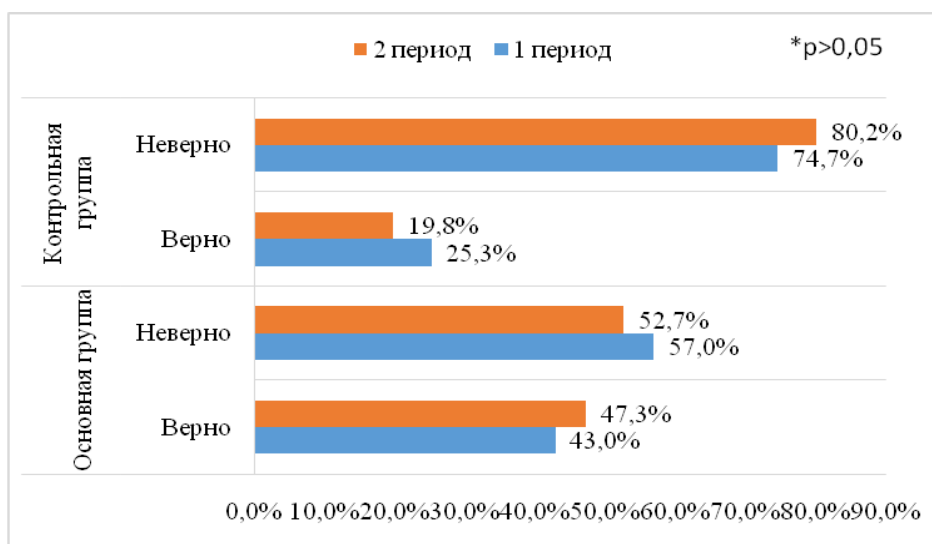


Рисунок 32 – Динамика ответов респондентов в вопросе выбора основного диагностического признака при осмотре пациента с внебольничной пневмонией

Несмотря на увеличение частоты верных ответов, прирост является статистически не значимым (χ^2 МакНемара=0,398, $p=0,528$). В контрольной группе результаты в начале образовательного цикла следующие: верный ответ смогли дать 25,3% студентов; на втором этапе – 19,8% правильных ответов. Разница результатов основной и контрольной групп статистически значима (χ^2 Пирсона =16,584, $p < 0,001$).

Диагностика нетяжелой ВП базируется, как минимум, на основании двух обследований [127,199]. Респондентам были предложены следующие варианты ответов: рентгенография в одной проекции, рентгенография в двух проекциях, общеклиническая биохимия крови, общий анализ крови, клинический анализ мокроты, микробиологический анализ мокроты и «затрудняюсь ответить». Из выше перечисленного респондентам необходимо было выбрать лишь общий анализ крови и рентгенографию в двух проекциях [19, 46].

На исходном этапе исследования опытной группы верный ответ был получен лишь у 28,9% студентов-медиков, а после проведения образовательных мероприятий – уже у 53,6% (Рисунок 33).

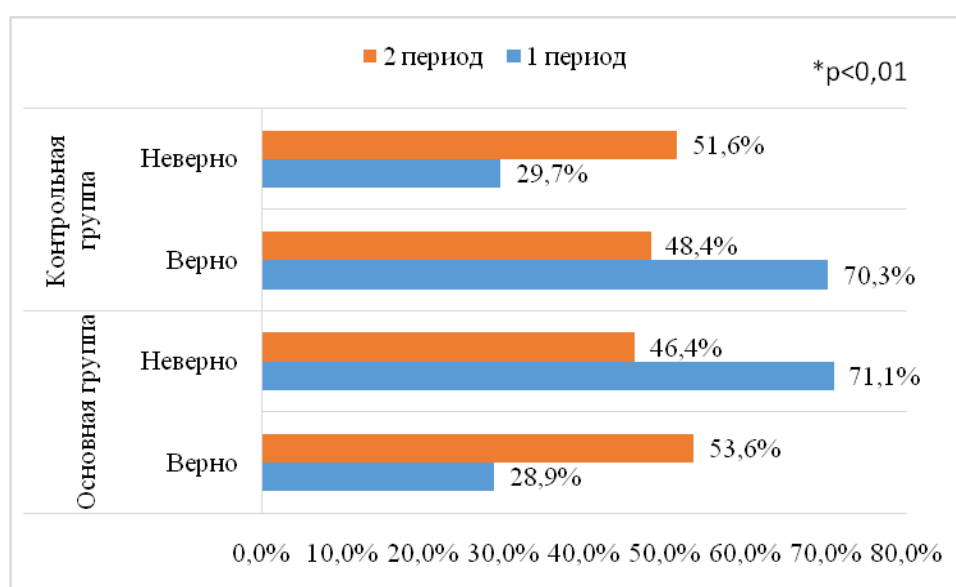


Рисунок 33 – Динамика ответов респондентов в вопросе выбора основного диагностического признака при осмотре пациента с внебольничной пневмонией

Наблюдаемое снижение частоты неверных ответов после проведения образовательных мероприятий было статистически значимым (χ^2 МакНемара=6,818, $p < 0,01$). 48,4% опрошенных контрольной группы в начале цикла по клинической фармакологии дали верный ответ, в конце – 70,3%. Разница между повторными опросами двух групп студентов является статистически не значимой (χ^2 Пирсона =0,557, $p > 0,05$).

Недоступность или отсутствие рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких (флюорография органов грудной клетки или рентгенография) диагноз пневмонии делает неточным или неопределенным [29,242,254]. В контрольной группе на первом этапе исследования 53,8% опрошенных верно ответили на поставленный вопрос, на втором этапе – 68,1%. До проведения образовательных мероприятий верный ответ был получен у 30,7% респондентов основной группы, а после – уже у 57,3% (Рисунок 34).

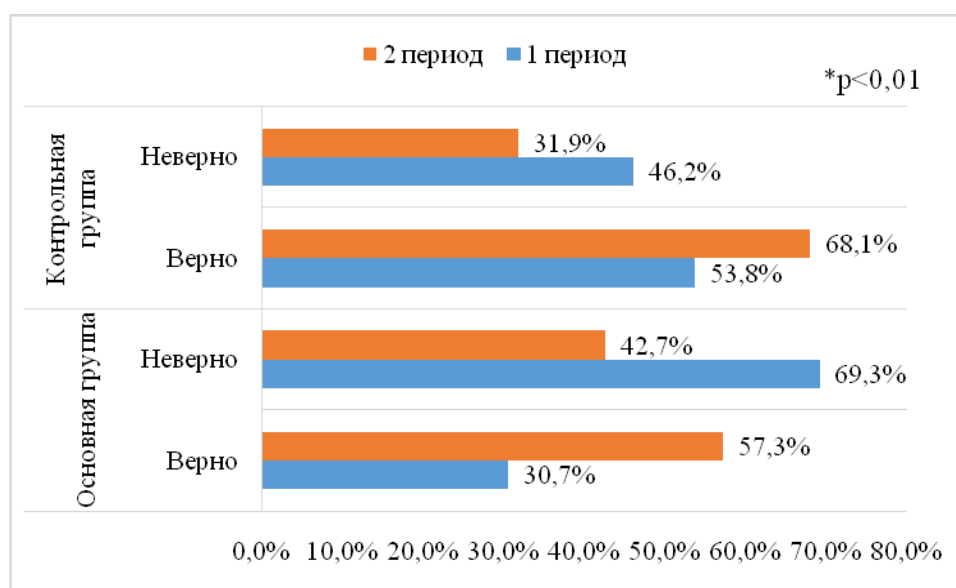


Рисунок 34 – Динамика ответов респондентов в вопросе выбора критерия, отсутствие которого делает «неточным / неопределенным»

Видимое увеличение количества правильных ответов, подтверждается соответствующим статистическим анализом (χ^2 МакНемара=8,127, $p=0,005$).

Статистически не значимой оказалась разница повторных исследований основной и контрольной групп (χ^2 Пирсона =2,497, $p=0,115$).

При положительной динамике лечения ВП повторное рентгенологическое исследование целесообразно не ранее чем через 14 дней [19,114]. В контрольной группе в начале исследования 18,7% опрошенных верно ответили на поставленный вопрос, на втором этапе – 9,9%. В опытной группе на исходном этапе исследования верный ответ был получен у 26,3% студентов, а после проведения образовательных мероприятий – уже у 46,4% (Рисунок 35). Наблюдаемый прирост частоты верных ответов был статистически значимым (χ^2 МакНемара=4,371, $p=0,037$). Разница повторных исследований основной и контрольной групп оказалась статистически значимой (χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса= 29,921, $p<0,001$).

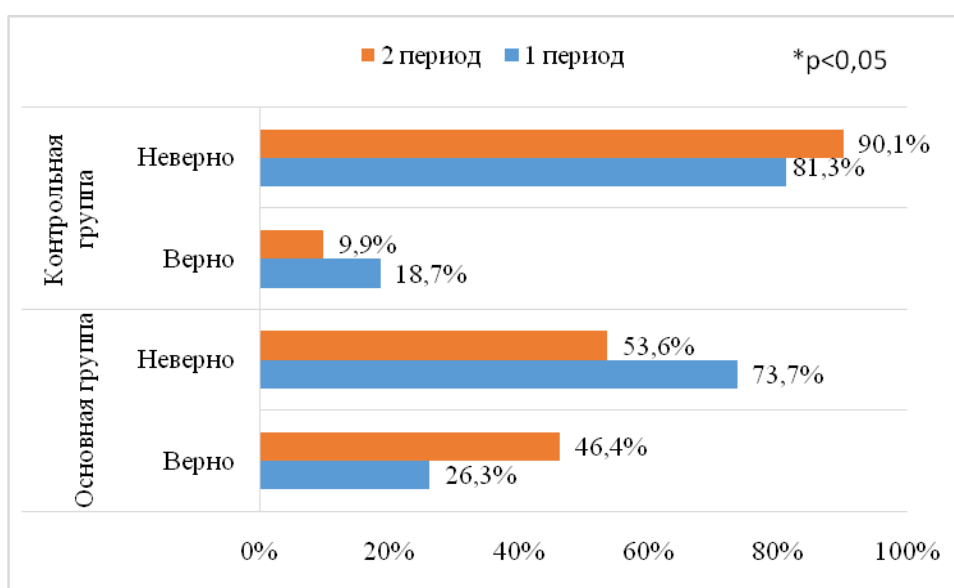


Рисунок 35 – Динамика ответов респондентов в вопросе об оптимальных сроках проведения повторного рентгенологического исследования

В следующем вопросе необходимо было выбрать возможные причины задержки начала антимикробной терапии. Согласно имеющимся клиническим рекомендациям, причин для задержки АМТ при подтвержденном диагнозе не существует [23]. В контрольной группе на первом этапе исследования 59,3%

опрошенных верно ответили на поставленный вопрос, на втором этапе – 78%. Аналогично до проведения образовательных мероприятий верный ответ был у 58,8% опрошенных основной группы, а после – у 70,9% (Рисунок 36). Несмотря на имеющийся прирост, наблюдаемое снижение частоты неверных ответов было статистически не значимым (χ^2 МакНемара=2,848, $p=0,092$). Разница в повторных опросах основной и контрольной групп оказалась статистически не значимой (χ^2 Пирсона = 1,314, $p>0,05$).

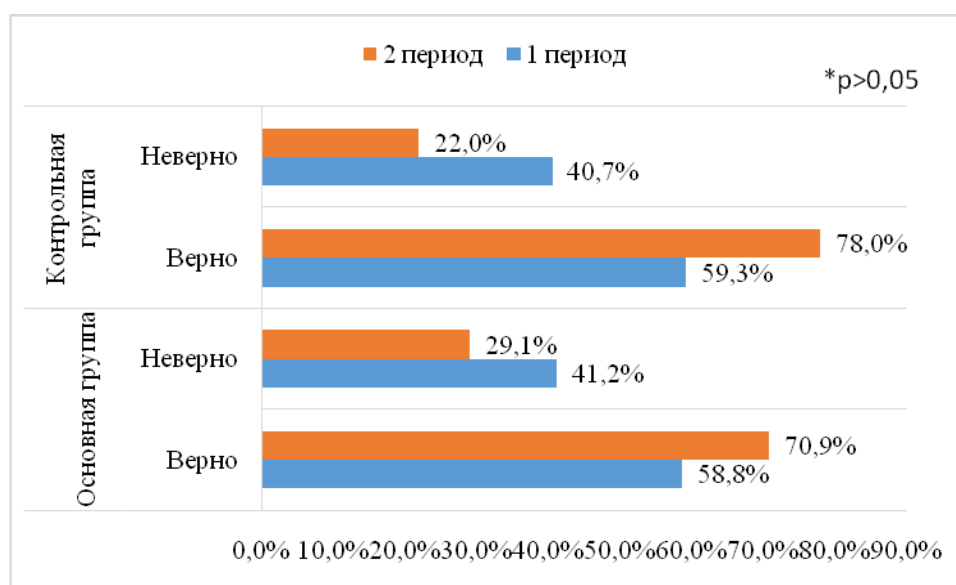


Рисунок 36 – Вопрос о возможных причинах задержки антибиотикотерапии при установленном диагнозе: динамика ответов

Критерием для отмены АМТ при нетяжелой ВП является стойкая нормализация температуры тела на протяжении 48-72 ч. при положительной динамике других симптомов и отсутствии признаков клинической нестабильности [181,119]. На исходном этапе исследования верный ответ был получен у 36,0% студентов-медиков основной группы, а после проведения образовательных мероприятий – уже у 51,8% (χ^2 МакНемара = 3,175, $p=0,075$). 42,9% опрошенных контрольной группы в начале цикла по клинической фармакологии дали верный ответ, в конце – 52,7% (Рисунок 37). Разница между

повторными опросами двух групп студентов является статистически не значимой (χ^2 Пирсона =0, 017, $p > 0,05$).

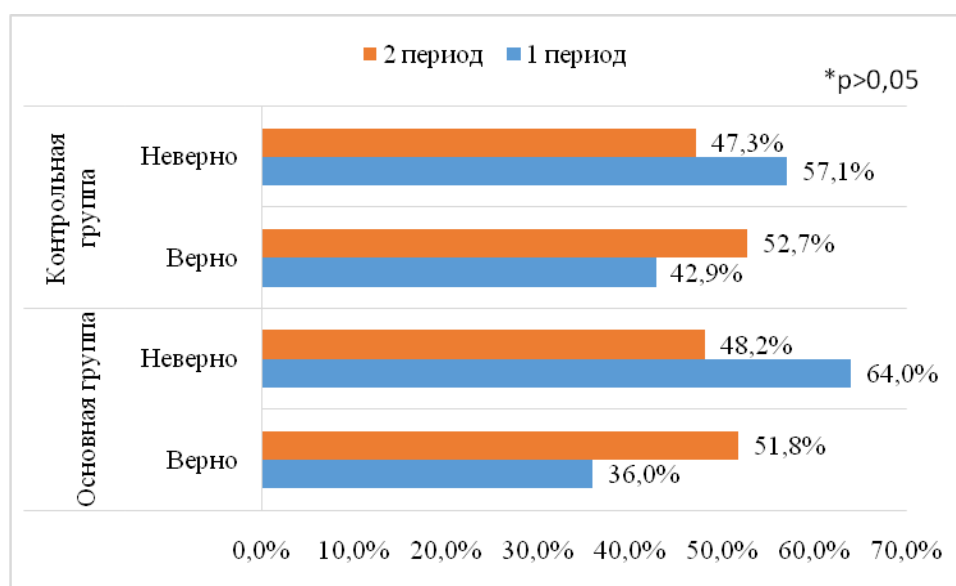


Рисунок 37 – Вопрос о критериях отмены антибактериальной терапии: динамика ответов респондентов

Следующий вопрос был посвящен вопросу о «ступенчатой терапии» ВП. Данный вид АМТ предполагает двухэтапное применение антимикробных препаратов: осуществление перехода с парентеральной на пероральную форму препарата, сразу после стабилизации состояния больного, нормализации температуры и улучшения клинической картины ВП [174,227].

54,9% опрошенных контрольной группы в начале исследования дали верный ответ, в конце – 52,7%. До проведения образовательных мероприятий верный ответ был получен у 57% анкетированных студентов, по их завершению – у 67,3% (Рисунок 38). Наблюдаемое увеличение частоты верных ответов было статистически не значимым (χ^2 МакНемара=1,988, $p=0,159$). При этом разница между повторными опросами двух групп статистически значима (χ^2 Пирсона=4,405, $p = 0,036$).

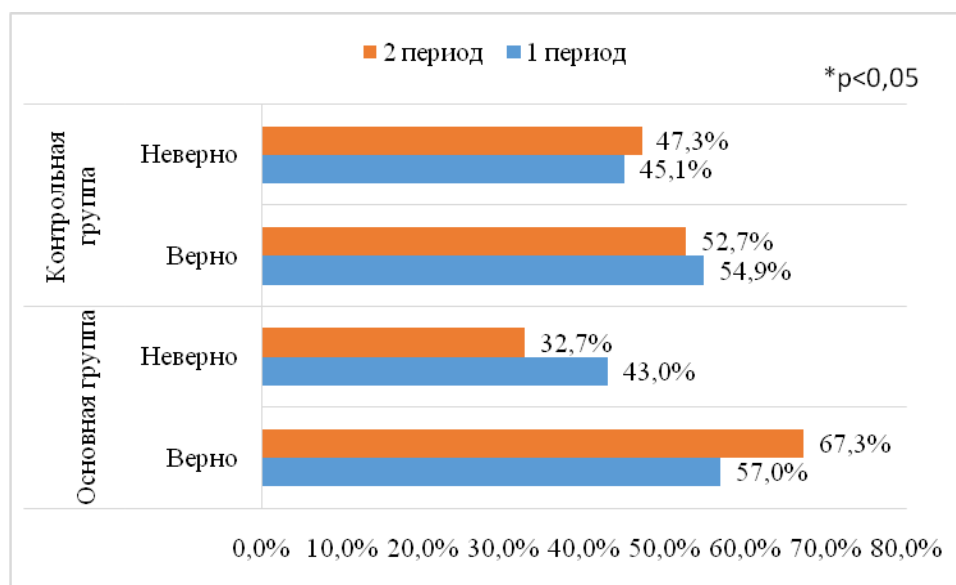


Рисунок 38 – Динамика ответов респондентов о знании понятия «ступенчатой терапии»

В очередном вопросе необходимо было указать типовые ошибки в стартовой АМТ нетяжелой ВП. Респондентам были предложены следующие варианты ответов: применение ампициллин+оксациллина, применение ципрофлоксацина, применение цефазолина, применение ампициллина внутрь, применение респираторных фторхинолонов у пациентов без факторов риска. В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [23], каждый из вышеперечисленных ответов относится к ошибочной стратегии при ведении пациентов с нетяжелой ВП [131, 197]. В основной группе до проведения образовательных мероприятий полностью верный ответ был дан лишь 4,4% опрошенных, а после – уже у 30,9% (Рисунок 39). Наблюдаемое снижение частоты неверных ответов было статистически значимым (χ^2 МакНемара= 5,886, $p < 0,016$). В контрольной группе следующие результаты: на первом этапе 38,5% верных ответов, на втором – 45,1. Разница между повторными опросами двух групп статистически значима (χ^2 Пирсона = 4,26, $p = 0,04$).

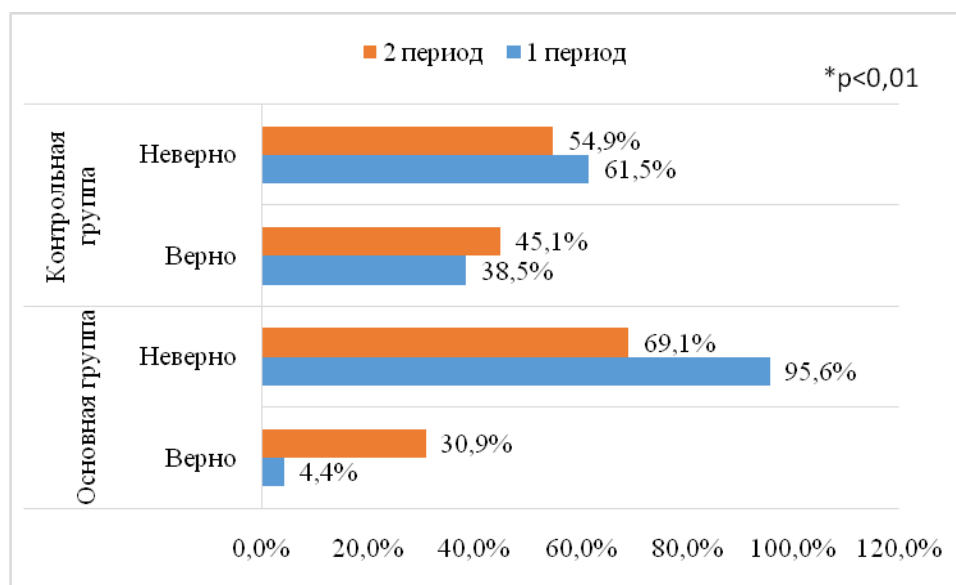


Рисунок 39 – Типовые ошибки в стартовой антибиотикотерапии: динамика ответов респондентов

В следующем вопросе необходимо было указать оптимальную стартовую терапию при лечении нетяжелой ВП у пациента при отсутствии факторов риска и сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, ХОБЛ, хронический алкоголизм, истощение, наркомания, цирроз печени) и/или принимавших за последние 3 месяца системные АМП два и более дней [125,144,211]. Препараты выбора – амоксициллин либо макролиды, последние – при подозрении на «атипичную» этиологию заболевания (*S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*) [212,253]. В контрольной группе были получены следующие результаты: на первом этапе – 39,6% верных ответов, на втором – 52,7%. До проведения образовательных мероприятий в основной группе верный ответ был дан 2,6% студентов, а после – уже у 44,5% (Рисунок 40). Наблюдаемое снижение частоты неверных ответов после проведения образовательных мероприятий было статистически значимым (χ^2 МакНемара = 11,796, $p < 0,001$), как и при сравнении повторных выборок между (χ^2 Пирсона = 41,63, $p < 0,001$).

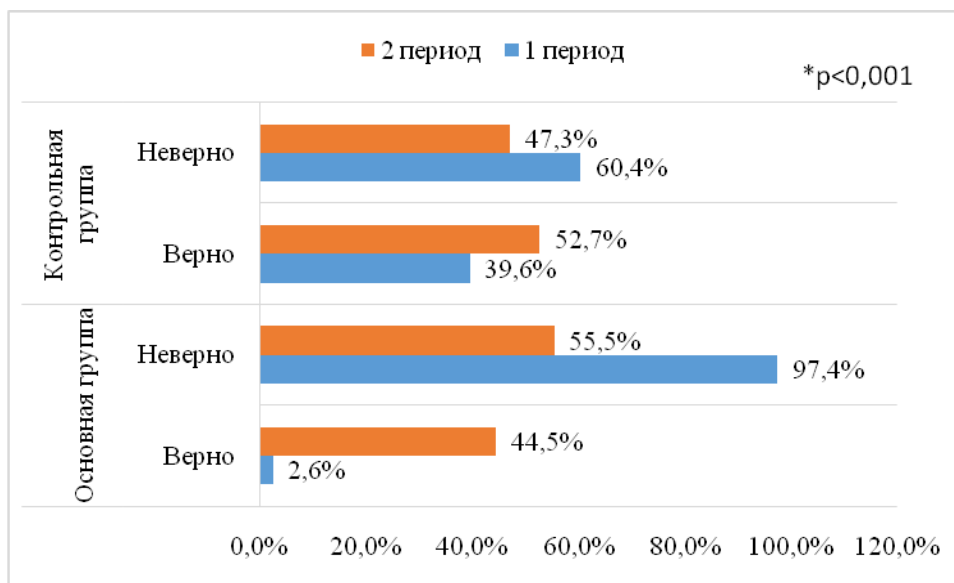


Рисунок 40 – Стартовая терапия нетяжелой внебольничной пневмонии у пациента при отсутствии факторов риска и сопутствующих заболеваний: динамика ответов

В следующем вопросе следовало указать оптимальную стартовую терапию при лечении пациентов с нетяжелой ВП с наличием факторов риска, сопутствующих заболеваний и/или принимавших за последние 3 месяца системные АМП два и более дней. При лечении данных больных также рекомендовано использование таблетированных форм АМП, однако тактика АМТ у таких больных меняется, так как возрастает вероятность этиологической роли грамотрицательной флоры [139,255]. В качестве стартовой терапии рекомендуется использование комбинированных АМП амоксициллин+клавулановая кислота, при подозрении на «атипичную» микрофлоры, возможно назначение комбинации β -лактама и макролида [136,159]. Альтернативой комбинированной терапии может быть назначение респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) [29,200] либо, согласно актуальным клиническим рекомендациям, пероральных цефалоспоринов (цефдиторен) [23]. На исходном этапе исследования верный ответ был получен лишь у 2,6% студентов-медиков основной группы, а после проведения образовательных мероприятий – уже у 33,6%. Наблюдаемое снижение частоты неверных ответов после проведения образовательных мероприятий было

статистически значимым (χ^2 МакНемара= 7,848, $p = 0,006$). В контрольной группе были получены следующие результаты: на первом этапе 28,6% верных ответов, на втором – 39,6% (Рисунок 41). При сравнении повторных выборок между собой разница была статистически значимой (χ^2 Пирсона = 35,046, $p < 0,001$).

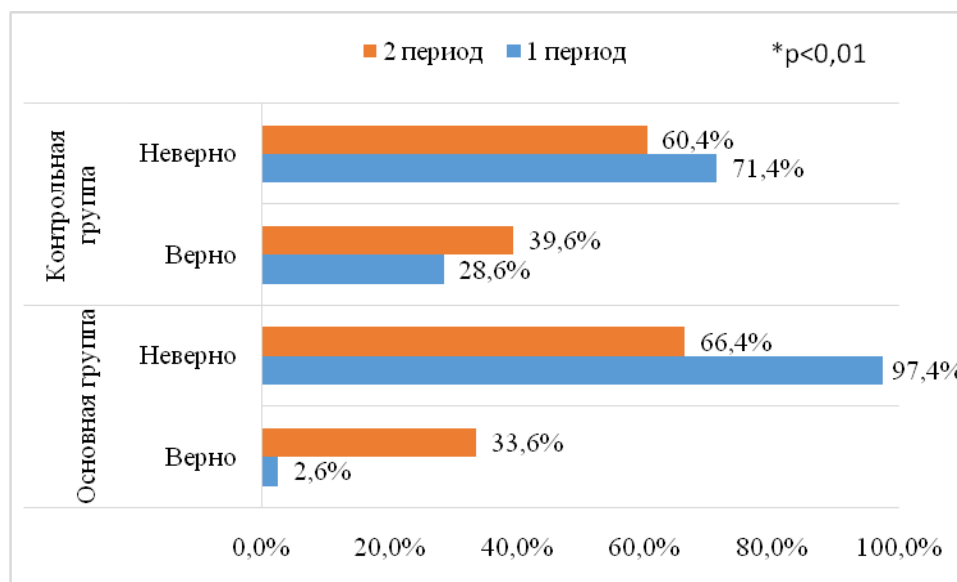


Рисунок 41 – Стартовая терапия нетяжелой внебольничной пневмонии у пациента при наличии факторов риска и сопутствующих заболеваний: динамика ответов респондентов

Таким образом, получив статистически значимую положительную динамику уровня знаний основной группы студентов старших, а также снижение частоты нерациональных назначений с 70,7% до 31,6% ($p < 0,001$, $V = 0,385$) среди практикующих специалистов, следует считать целесообразным проведение фармакоэпидемиологических исследований, выявление ошибок, связанных с нерациональной фармакотерапией ВП. Оправдано внедрение в работу шкал и/или алгоритмов, программ поддержки принятия решений, соответствующих клиническим рекомендациям, для оценки тяжести состояния пациента и выбора корректной эмпирической антибактериальной пневмонии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекции нижних дыхательных путей, среди которых внебольничная пневмония занимает лидирующее место, являются третьей по значимости причиной смертности в мире, уступая только ишемической болезни сердца и цереброваскулярным заболеваниям, а в странах с низким уровнем доходов – первое место. Внебольничная пневмония – острое инфекционное заболевание, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией, выявляемым при объективном и рентгенологическом обследовании, выраженными в различной степени лихорадочной реакцией и интоксикацией. Парадокс пневмонии состоит в том, что, с одной стороны, достигнуты значительные результаты в понимании патогенеза данного инфекционного процесса, известны способы повышения эффективности антибиотикотерапии, но, с другой стороны, ежегодно увеличивается число больных с тяжелым течением болезни, следовательно, возрастает смертность. В Европе заболеваемость ВП – 1,07–1,2 случая на 1000 человек в год, в США регистрируется 5,6 млн. пациентов с ВП, из которых госпитализируется 1,1 млн, 10 000 из этих пациентов умрут во время госпитализации, а один из трех взрослых умрет в течение одного года после госпитализации с пневмонией. Согласно статистическому отчету о состоянии смертности в Южной Африке, грипп и ВП вместе заняли шестое место среди основных причин смерти в 2015 году. В России ВП ежегодно заболевает более 2 млн. человек, что составляет 3,86 на 1000 случаев заболевания. К группе наиболее высокого риска относят лица моложе 5 лет и старше 75 лет. Смертность от внебольничных пневмоний составляет 5%, но среди пациентов, требующих госпитализации, доходит до 21,9%, среди пожилых – 46%.

Существенны и экономические потери, ассоциированные с ведением больных ВП. Например, ежегодные затраты в США составляют около 20 млрд долларов, среди которых значительную часть составляют пациенты с ВП, требующие госпитализации. В Австралии ВП ежегодно приносит расходы на сумму более 300 млн. австралийских долларов, а количество госпитализаций больше, чем любое другое заболевание – 61 000 госпитализаций в год. Высокие экономические затраты часто обусловлены неблагоприятными исходами для госпитализированных пациентов, такими как потеря дыхательной функции и, как следствие, потребность в искусственной вентиляции лёгких, высокую частоту внутрибольничных нежелательных явлений (риск развития внутрибольничных инфекций, сердечно-сосудистых осложнений).

Вопросами диагностики и рациональной фармакотерапии ВП занимаются все ведущие медицинские сообщества, в виду их высокой медицинской значимости и повсеместной распространённости. Имеющаяся этиологическая и патогенетическая схожесть среди больных ВП, позволяет выделить общие моменты по ведению пациентов с данной патологией. Так, большинство существующих респираторных обществ утверждают, что больные ВП легкой и средней степени тяжести могут лечиться пероральным путем, как в стационаре, так и амбулаторно, а при невозможности приёма таблетированных лекарственных средств, им рекомендуется парентеральная фармакотерапия. При этом, пациенты, получающие пероральные антибиотики, могут быть госпитализированы для получения других медицинских услуг (например, бронхо-альвеолярного лаважа, дренирования абсцессов и/или дополнительных диагностических тестов), которые не могут быть осуществлены в амбулаторных условиях. Длительность терапии при неосложненной ВП обычно составляет 5-7 дней. Однако продолжительность фармакотерапии следует увеличить, если начальная эмпирическая терапия не оказывает действия против конкретного возбудителя или если пневмония осложняется внелегочной инфекцией. Пациенты должны быть с нормотермией в

течение 48-72 часов и иметь положительную клиническую динамику для прекращения антибактериальной терапии.

Фармакотерапия ВП основывается на рационально подобранной АМТ. Пациентам, находящимся на амбулаторном лечении с отсутствием факторов риска и сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, ХОБЛ, хроническая почечная недостаточность, хронический алкоголизм, истощение, наркомания, цирроз печени) и/или приема за последние 3 месяца системных АМП два и более дней целесообразна следующая схема выбора антибактериальных препаратов: препарат выбора (1 линия) – амоксициллин 500-1000 мг 2-3 р/сут (30-70 мг/кг) 5-7 дней внутрь; альтернатива (2 линия) – макролид (азитромицин 500 мг 1р/сут – 3дня, кларитромицин-ретард 500 мг 1р/сут 5-7 дней) внутрь. При этом применение макролидов возможно лишь при условии резистентности последних к пневмококку менее 25%. Лечение больных с сопутствующей патологией включает монотерапию бета-лактама антибиотика (препарат выбора – 1 линия: амоксициллин/клавуланат 875 мг+125мг 2р/сут 5-7 дней внутрь или амоксициллин/сульбактам 875 мг+125мг 2р/сут 5-7 дней внутрь; альтернатива – 2 линия: респираторный фторхинолон (левофлоксацин 500 мг, моксифлоксацин 400 мг) 1р/сут 5-7 дней внутрь или цефдиторен 200-400 мг 2р/сут 5-7 дней внутрь).

В настоящее время идет поиск новых вариантов фармакотерапии ВП. К наиболее перспективным препаратам, можно отнести следующие лекарственные средства: омадациклин, лефамулин, солитромицин, цефтаролин, немоноксацин и делафлоксацин.

Принципиальное значение для корректного ведения пациента с ВП имеет правильное установление этиологии заболевания. В течение последнего десятилетия отмечается увеличение заболеваемости вирусной пневмонией. Фармакотерапия вирусного поражения легких резко отличается от такового бактериальной этиологии, однако в обоих случаях наиболее раннее начало лечения

(первые 48 часов), приводит к уменьшению частоты осложнений. При тяжелой гриппозной ВП противовирусные препараты следует назначать даже по прошествии указанного времени. Так, в период эпидемии гриппа H1N1 2009-2010 годов центры США по контролю и профилактике заболеваний рекомендовали осельтамивир или занамивир (ингибиторы нейраминидазы) для лечения всех госпитализированных пациентов с подозрением или подтвержденным заболеванием и для амбулаторных пациентов с повышенным риском осложнений инфекции H1N1. Пандемия новой коронавирусной инфекции, в свою очередь, подтвердила данные об отсутствии пользы в использовании антибактериальных препаратов без признаков присоединения бактериальной суперинфекции. По некоторым данным, нерациональное использование антибактериальных препаратов может увеличивать летальность пациентов, а также приводить к возникновению устойчивых бактерий к современным АМП.

Следует отметить и наличие общих проблем в фармакотерапии ВП: произвольное использование антибиотиков, таких как макролиды или β -лактамы, без какой-либо рекомендации врача, что приводит к развитию дальнейшей лекарственной устойчивости организма к действию препаратов; потенциальная недооценка роли вирусной этиологии в развитии ВП, особенно в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции, когда прием антибактериальных препаратов стало всеобщей «панацеей»; низкая приверженность населения к пневмококковой и противогриппозной вакцинации.

Таким образом, изначально верная оценка тяжести состояния пациента, незамедлительно начатая и рационально подобранная фармакотерапия, будет способствовать как снижению уровня заболеваемости, летальности в каждой возрастной группе, так и уменьшит колоссальный экономический ущерб, причиняемый острыми респираторными заболеваниями, в том числе ВП. Несмотря на имеющиеся ограничения, актуальность данного исследования, заключается в том, чтобы в общих чертах описать современную

фармакоэпидемиологическую ситуацию по ВП в нашей стране, которая может быть полезной, чтобы помочь практикующим врачам сделать осознанный выбор в фармакотерапии, а также вдохновить их на последующие исследования и наблюдения. При этом крайне важно актуализировать проблему ещё на этапе обучения, чтобы будущие врачи понимали ценность знаний в области клинической фармакологии. Так, в 2018 г. было проведено анкетирование врачей Москвы и Краснодарского края с целью оценки их исходного уровня знаний в области клинической фармакологии антибактериальных препаратов, микробиологии, а также повышения эффективности образовательных мероприятий в области рациональной АМТ. В результате исследования получены следующие данные: наилучший результат составил 86% правильных ответов, наихудший – 17%, средний балл – 50 %. В другом исследовании, проведенном в Ростове-на-Дону, исследователи сравнивали динамику уровня компетентности участковых педиатров в вопросах антибактериальной терапии путем проведения двухэтапного анкетирования без внедрения обучающих методик: первый этап был осуществлен в 2009-2010 гг., второй – 2014-2015 гг. В результате получена незначительная положительная динамика знаний участковых педиатров в вопросах антибактериальной терапии ВП, острых бронхитов и тонзиллитов, но при этом уровень их знаний остается недостаточным. Коллеги из Индии с целью определения уровня знаний будущих врачей оценивали уровень их теоретической подготовки в отношении устойчивости к антибиотикам. По результатам тестирования 22 штатов Индии, средний балл знаний составил $4,36 \pm 0,39$ по пятибалльной шкале. Ранее исследователи из Оксфорда провели многоцентровой опрос касательно взглядов и знаний студентов-медиков четвертого курса университета Майами, университета Джонса, университета Хопкинса и Вашингтонского университета о практике назначения противомикробных препаратов. Средний уровень правильности знаний респондентов составил 51% (11 из 24 пунктов опросника), причем только треть респондентов считали себя

подготовленными в фундаментальных принципах применения противомикробных препаратов.

Таким образом, тема диссертационного исследования является актуальной проблемой современной медицины и состоит из целого ряда эпидемиологических, клинических, фармакологических и социальных аспектов, что, в свою очередь, и послужило предпосылкой для её разработки. В результате, была определена цель настоящего исследования – провести мультицентровое фармакоэпидемиологическое исследование основных подходов к ведению пациентов с внебольничной пневмонией в амбулаторной практике с анализом структуры и коррекцией допущенных ошибок фармакотерапии.

В настоящей работе впервые в сравнительном аспекте представлена серия мультицентровых фармакоэпидемиологических исследований в масштабах центров РФ, Украины и Киргизской Республики (суммарное количество центров – 17) по оценке знаний и предпочтений врачей терапевтического профиля и студентов старших курсов медицинских вузов в вопросах фармакотерапии ВП и других аспектов ведения пациентов с данной патологией. Использован метод анонимного анкетирования, для чего разработана оригинальная анкета, соответствующая основным пунктам национальных клинических рекомендаций.

За период 2017-2020 гг. получены и проанализированы результаты опроса 588 врачей и 394 студентов-медиков из 14 центров Российской Федерации: Белгорода, Воронежа, Липецка, Тамбова, Краснодар, Саратова, Челябинска, Владивостока, Самары, Казани, Смоленска, Москвы, Курска, Красноярска; 2 центров из Украины: Днепр и Киев; Бишкека – центр Киргизской Республики.

В рамках исследования проведено двухэтапное анкетирование 114 студентов основной и 91 студента контрольной групп V-VI курсов медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета и Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко. Первый этап данной части проекта был

осуществлен за период 2017-2018, второй – за 2018-2019 учебных годов. Между двумя этапами анкетирования в одном из центров были проведены дополнительные образовательные мероприятия (помимо цикла, предусмотренного образовательной программой, по «клинической фармакологии» и «фармакологии»). Перечень дополнительных обучающих мероприятий включал: увеличение часов практических занятий, лекций с использованием иллюстративного материала, работа с учебно-методическим пособием по клинической фармакологии, где представлены ситуационные задачи по основным проблемам фармакотерапии ВП по результатам ФЭИ, разбор ошибочных вариантов ответов студентов для их последующего исключения, в том числе в предстоящей клинической практике.

На базе одной из поликлиник г. Белгород проведены аналогичные образовательные мероприятия для практикующих врачей за период 2017-2020 гг. и последовательно проанализированы 242 врачебных протокола осмотра. Количество больных в первой группе составило 138 (57%), во второй – 104 (43%). Протоколы осмотра отбирались путем сплошного просмотра врачебных историй болезни в базе данных поликлиники, в соответствии с указанными критериями включения и исключения. Помимо проведения образовательных мероприятий среди специалистов, была разработана и внедрена в клиническую практику программа поддержки принятия врачебных решений «Внебольничная пневмония в амбулаторной практике у взрослых», оптимизирующая выбор стартовой антибиотикотерапии ВП, для врачей первичного звена. По завершении последних, проведено повторное тестирование специалистов с целью оценки динамики уровня их знаний с анализом структуры их назначений при ведении пациентов с установленным диагнозом ВП.

В ходе завершающего этапа диссертационного исследования была выполнена статистическая обработка данных за весь период исследования (2017-2020 гг.) и интерпретация полученных результатов. В результате анализа

полученных данных определены основные проблемные вопросы, системные ошибки, а также проведена оценка соответствия знаний респондентов в вопросах фармакотерапии и других аспектов ведения пациентов с ВП современным клиническим рекомендациям, предложены способы оптимизации ведения пациентов с ВП.

Наибольшее количество неправильных ответов у врачей терапевтического профиля было допущено в вопросах фармакотерапии нетяжелой ВП у пациентов с наличием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний (СПО данного вопроса составляет 24,2%, от 1,3 до 62,9% среди центров, $p < 0,01$); вопросе № 7 об оптимальных сроках повторного рентгенологического исследования при условии положительной клинической картины: СПО – 28,9% (от полного отсутствия правильного ответа до 46,2%, $p < 0,01$); затруднение вызвал также вопрос о схеме лечения пациента с ВП при отсутствии факторов риска и/или сопутствующих заболеваний: СПО – 27,0% (от 2,5 до 74,5%, $p < 0,01$). Максимальный средний уровень правильных ответов приходится на вопросы № 3 (основные методы профилактики ВП) – 84,1% (от 68,4 до 100,0%, $p < 0,01$), № 8 (причины задержки начала антимикробной терапии) – 84,0% (от 20 до 100%, $p > 0,05$), № 6 (условия неточного диагноза ВП) – 61,3% (от 25 до 90%, $p < 0,01$). Дополнительно определено и статистически доказано, что наличие стажа более 5 лет у врачей не всегда предполагает более высокий уровень правильных ответов: как у молодых, так и у более опытных специалистов терапевтического профиля значительные сложности вызвали вопросы фармакотерапии нетяжелой ВП у пациентов с отсутствием или наличием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний, а также вопрос выбора «типовых» ошибок АМТ.

В группе студентов средний уровень полноты ответов по всем анкетам составил – 43,7 % (от 33,1% до 51,9% по разным центрам, $p < 0,05$), у врачей аналогичный показатель выше – 50,1 % (от 28,3% до 68,6% в разных центрах, $p < 0,05$). Минимальный уровень правильных ответов аналогично с группой

студентов был получен на вопросы № 7 (срок повторного рентгенологического обследования) – 24,4% (от 10 до 40% среди центров, $p < 0,01$), № 11 (типичные ошибки стартовой АМТ) – менее 1% (от 19 до 40%, $p < 0,01$), № 12 (схема лечения пациента при наличии факторов риска и/или сопутствующих заболеваний) – 6% (от 0 до 25%, $p < 0,01$). Максимальные значения СПО приходятся на вопросы: № 3 (средства профилактики ВП) – 63,7% (от 31 до 90%, $p < 0,01$), № 8 (причины задержки начала антимикробной терапии) – 63,2% (от 52 до 79%, $p > 0,05$), № 10 (знание «ступенчатой терапии» ВП) – 61,6% (от 48 до 90%, $p < 0,01$).

По итогам анализа структуры назначенной терапии ВП среди врачей терапевтического профиля амбулаторного звена г. Белгород, лишь 75 пациентов (30,9%) получали лечение и диагностические обследования, соответствующие клиническим рекомендациям, 167 (69,1%) – не соответствующие в той или иной мере ($p < 0,001$; $V = 0,203$). Значительная часть специалистов (56,8%) считает, что при лечении ВП пациентам с отсутствием сопутствующих заболеваний препаратами выбора является группа цефалоспоринов, используя парентеральный путь введения. 22,5% больным были назначены защищенные пенициллины, назначение которых так же показано лишь пациентам с наличием факторов риска, 12,6% лечение рекомендовано с помощью респираторных фторхинолонов и менее 10% больным АМП на первичном приёме при подтверждённом диагнозе ВП назначены не были. При лечении пациентов с коморбидным фоном 80% больным внебольничной пневмонией были назначены препараты группы цефалоспоринов парентерального способа введения, 8,3% – АМП назначен не был, амоксициллин и макролиды в качестве стартовой терапии ВП с наличием фактором риска и/или сопутствующих заболеваний был назначен 6,7% и 5% пациентам соответственно.

На следующем этапе диссертационного исследования, врачи терапевтических специальностей, назначения которых были исследованы выше, были протестированы с помощью оригинальной анкеты по вопросам ведения пациентов с ВП и получены соответствующие уровни СПО. Проведена

статистическая обработка по выявлению предполагаемой зависимости между показателями среднего уровня полноты ответа и вероятностью правильно назначенной фармакотерапии.

Исходя из значения регрессионного коэффициента, фактор СПО имеет прямую связь с вероятностью, что структура назначений практикующего врача соответствует клиническим рекомендациям: увеличение СПО на 10% – увеличивает шансы правильного назначения фармакотерапии ВП в 2,18 раза (ДИ: 7,434-64,222). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). При оценке зависимости вероятности назначения фармакотерапии ВП в соответствующей клиническим рекомендациям от уровня полноты ответа специалиста по разработанной анкете с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая. Площадь под ROC-кривой составила $0,731 \pm 0,036$ с 95% ДИ: 0,661-0,802. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение СПО в точке cut-off равно 0,479. Следовательно, при уровне СПО равном или превышающем значение 47,9% с большой долей вероятности назначенное лечение соответствующим специалистом будет соответствовать клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ВП. Чувствительность и специфичность метода составили 70,1% и 65,9% соответственно.

Таким образом, получив статистически подтвержденные данные о связи показателей среднего уровня полноты ответа со степенью правильности фармакотерапии в условиях реальной клинической практики врача амбулаторно-поликлинического звена, было принято решение о проведении серий обучающих мероприятий, внедрении в клиническую практику информационно-технических разработок среди двух исследуемых групп.

В ходе третьей экспериментальной части данного исследования были получены следующие результаты среди студентов: наблюдался статистически значимый прирост уровня знаний по отдельным вопросам анкеты

(преимущественно вопросы из раздела о фармакотерапии нетяжелой ВП у пациентов с наличием/отсутствием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний), что также говорит о неоспоримой пользе проведения образовательных мероприятий с практической точки зрения. Однако, остаются отдельные вопросы анкеты частота правильных ответов после проведения образовательных мероприятий оставалась практически неизменной. Наименьший прирост количества верных ответов был отмечен в следующих вопросах: выбор основного критерия для отмены АМТ, о высокоэффективном методе профилактики ВП; а также критерия, подтверждающего диагноз ВП; ведущего диагностического признака при осмотре пациента с ВП. По мнению автора, не всегда положительный результат после проведения образовательных мероприятий, связан с недостаточной их продолжительностью в рамках учебного процесса, то есть имеет смысл увеличить количество академических часов в учебной программе курсов терапии, пульмонологии и клинической фармакологии с целью подробного разбора тактики ведения пациентов с ВП. Также не следует забывать, что в рамках оптимизации системы здравоохранения, количество часов для практического опыта у современных студентов медицинских вузов, по мнению автора, является крайне низким, а это, в свою очередь, может являться причиной недостаточной их осведомленности в некоторых фундаментальных вопросах по ведению пациентов с ВП.

Суммарная оценка проведённой работы следующая: при первичном анкетировании средний уровень знаний по анкетам в основной группе составил 40,6%, в контрольной 41,2 %, после проведения образовательных мероприятий наблюдался значимый прирост уровня СПО в основной группе 53,6% и незначительный (43,2%) в контрольной. При этом анализ совокупных правильных, частично верных и ошибочных ответов по всем вопросам повторных анкет выявил статистически значимую связь между факторным и результативным признаками ($p < 0,001$, критерий χ^2 составляет 36,826).

В ходе оценки динамики структуры назначений среди практикующих специалистов получены следующие результаты: в 29,3% случаев фармакотерапия ВП соответствует клиническим рекомендациям, в 70,7% были обнаружены ошибки диагностического или фармакотерапевтического плана. После проведения мероприятий по оптимизации фармакотерапии ВП, группа врачей-терапевтов были повторно протестирована с помощью разработанной анкеты на основании клинических рекомендаций, а также исследована структура их дальнейших назначений. В итоге: повторная медиана уровня СПО выросла до 0,643 (64,3% верных ответов) (Q_1 - Q_3 : 0,44-0,74); установлено статистически значимое снижение частоты нерациональных назначений в результате реализации предложенных мер по оптимизации лечения ВП – с 70,7% до 31,6% ($p < 0,001$; V Крамера = 0,385).

Таким образом, получив статистически значимую положительную динамику уровня знаний основной группы студентов старших, а также снижение частоты нерациональных назначений среди практикующих специалистов, следует считать целесообразным проведение фармакоэпидемиологических исследований, выявление ошибок, связанных с нерациональной фармакотерапией ВП. Оправдано внедрение в работу шкал и/или алгоритмов, программ поддержки принятия решений, соответствующих клиническим рекомендациям, для оценки тяжести состояния пациента и выбора корректной эмпирической антибактериальной пневмонии. В ходе проделанной работы, получено новое решение актуальных задач современной клинической фармакологии, а также других терапевтических специальностей, направленных на оптимизацию фармакотерапии, диагностики и профилактики внебольничных пневмоний, что, в свою очередь, позволяет не только улучшить качество жизни пациентов, но и, предположительно, снизить показатели заболеваемости и смертности от данной патологии, сократить количество ятрогенных осложнений и дней нетрудоспособности.

ВЫВОДЫ

1. Проведено фармакоэпидемиологическое исследование в формате серии мультицентровых многоэтапных анкетирований в 17 центрах Российской Федерации, Украины и Киргизской Республики, по оценке знаний и предпочтений врачей терапевтического профиля (N=588) и студентов старших курсов медицинских вузов (N=394) в вопросах фармакотерапии внебольничной пневмонии. Первичный анализ данных выявил низкую осведомленность респондентов в вопросах ведения пациентов с внебольничной пневмонией: средний уровень полноты ответов врачей составил 50,1 % (от 28,3% до 68,6% в разных центрах, $p < 0,05$); студентов – 43,7 % (от 33,1% до 51,9% по разным центрам, $p < 0,05$).
2. По итогам анкетирования, выделены и структурированы ключевые дефекты фармакотерапии внебольничной пневмонии среди центров. Так, основная часть специалистов ошибочно указали, что при лечении больных внебольничной пневмонией с отсутствием/наличием сопутствующих заболеваний, препаратом выбора является группа цефалоспоринов с парентеральным путем введения (56,8% и 80% соответственно).
3. В условиях реальной клинической практики амбулаторно-поликлинической помощи отобраны и проанализированы врачебные протоколы (N=242) пациентов с установленным диагнозом внебольничная пневмония. Получены следующие данные: 30,9% пациентов получали лечение и диагностические обследования, соответствующие актуальным клиническим рекомендациям, и 69,1% – не соответствующие в той или иной мере ($p < 0,001$; $V = 0,203$). При этом, статистической зависимости от стажа практической деятельности специалистов и степени соответствия их назначений клиническим рекомендациям выявлено не было ($p = 0,744$): значительные сложности в обоих случаях вызвали вопросы фармакотерапии нетяжелой внебольничной пневмонии.

4. Выявлена и подтверждена зависимость вероятности назначения фармакотерапии внебольничной пневмонии, соответствующей клиническим рекомендациям, от степени правильности ответа специалиста: прирост среднего уровня полноты ответа на 10% по разработанной анкете увеличивает шанс корректно назначенного лечения в 2,18 раза. При достижении респондентом среднего уровня полноты ответа более 47,9% (пороговое значение точки cut-off), назначенное лечение с большой долей вероятности будет соответствовать клиническим рекомендациям. Площадь под ROC-кривой составила $0,731 \pm 0,036$ с 95% ДИ: 0,661-0,802. Полученная модель статистически значима ($p < 0,001$).

5. Проведены мероприятия образовательно-информационного характера с разбором выявленных в настоящем фармакоэпидемиологическом исследовании ошибок фармакотерапии внебольничной пневмонии, для центров исследования сформулированы и разосланы соответствующие рекомендации; разработана и внедрена в клиническую практику программа поддержки принятия врачебных решений – «Внебольничная пневмония в амбулаторной практике у взрослых», оптимизирующая выбор стартовой антибиотикотерапии внебольничной пневмонии, для врачей первичного звена.

6. На фоне проведённых мероприятий в рамках фармакоэпидемиологического исследования, анализ структуры назначений практикующих врачей в динамике выявил статистически значимое снижение частоты нерациональных назначений с 70,7% до 31,6% ($p < 0,001$, $V = 0,385$), таким образом была достигнута оптимизация фармакотерапии внебольничной пневмонии. В аналогичной (опытной) группе студентов прирост среднего уровня полноты ответа составил 13% (с 40,6% до 53,6%, $p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Считать целесообразным проведение фармакоэпидемиологических исследований для выяснения предпочтений врачей при выборе фармакотерапии внебольничной пневмонии, а также выявление факторов, связанных с нерациональным назначением лекарственных препаратов.
2. Рекомендовано повсеместное внедрение собранных данных в работу амбулаторного звена здравоохранения, с целью изучения особенностей фармакотерапии данной патологии, а также повышения приверженности специалистов к назначению терапии, соответствующей клиническим рекомендациям, препятствуя, в том числе, глобальному развитию антибиотикорезистентности.
3. Использование разработанной для данного исследования автоматизированной программы поддержки принятия врачебных решений – «Внебольничная пневмония в амбулаторной практике», внедрение в работу существующих шкал и/или алгоритмов, соответствующих клиническим рекомендациям, для оценки тяжести и выбора корректной эмпирической антибактериальной пневмонии позволяет повысить уровень компетентности специалистов в вопросах ведения пациентов с внебольничной пневмонией в условиях амбулаторного приема.
4. Проведенный анализ фармакотерапии внебольничной пневмонии с подробным разбором ошибочных вариантов ответов респондентов позволяет использовать данное диссертационное исследование во время учебного процесса в медицинских вузах как преподавателям, объясняя настоящую тему, так и студентам-медикам при подготовке к семинарским занятиям по фармакологии, клинической фармакологии и терапевтическим направлениям.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Дальнейший мониторинг респондентов в области фармакотерапии внебольничной пневмонии (с возможным вовлечением в исследование других патологических состояний) позволит косвенно отслеживать уровень приверженности врачей к имеющимся актуальным клиническим рекомендациям;
2. Разработка и популяризация среди врачей шкал и алгоритмов, информационных программ для мобильных устройств по оценке тяжести и оптимизации выбора корректной эмпирической антибактериальной терапии в условиях амбулаторного приема;
3. Разработка и внедрение в работу многопрофильных клиник, стационаров аналитических программ для портативных компьютеров по обработке баз данных, содержащих основную информацию о назначаемой фармакотерапии специалистами с целью выявления системных ошибок для последующей их коррекции;
4. Целесообразно дальнейшее проведение образовательных мероприятий по антимикробной терапии, включающих проведение тематических лекций, разработка учебно-методических пособий для студентов старших курсов медицинских вузов и справочников для врачей терапевтического профиля;
5. Введение подобных анкет в практическую работу преподавателей вузов с целью комплексной оценки уровня подготовки студента к семинарским занятиям по фармакологии, клинической фармакологии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП – Антибактериальный(е) препарат(ы)

АМТ – Антимикробная терапия

ВП – Внебольничная пневмония

Гр– МО – Грамотрицательные микроорганизмы

Гр+ МО – Грамположительные микроорганизмы

ОРЗ – Острые респираторные заболевания

ОФВ1 – Объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПНВ-23 – Полисахаридная неконъюгированная 23-валентная пневмококковая вакцина

ПКВ-13 – Полисахаридная конъюгированная 13-валентная пневмококковая вакцина

РСВ – Респираторно-синцитиальный вирус

РФ – Респираторные фторхинолоны

СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

СПО – Средний уровень полноты ответа

СРБ – С-реактивный белок

ИПП – Ингибиторы протонной помпы

ФР – Фактор риска

ХОБЛ – Хроническая обструктивная болезнь легких

ATS – Американское торакальное общество

ERS – Европейское респираторное общество

ESCMID – Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням

IDSA – Американским обществом по инфекционным болезням

C. albicans – *Candida albicans*

Cl. pneumoniae – *Chlamydomphila pneumoniae*

E. coli – *Escherichia coli*

H. influenzae – *Haemophilus influenzae*

Kl. pneumoniae – *Klebsiella pneumoniae*

KNOCAP – The assessment of students' and physicians' KNOwledge of Community-Acquired Pneumonia basics

MRSA – Метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*

Proteus spp. – Микроорганизмы рода *Proteus*

Ps. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*

Spp. – Род микроорганизмов

St. aureus – *Staphylococcus aureus*

St. spp. – Микроорганизмы рода *Staphylococcus*

S. pneumoniae – *Streptococcus pneumoniae*

S.pyogenes – *Streptococcus pyogenes*

S.haemolyticus – *Staphylococcus haemolyticus*

M. pneumoniae – *Mycoplasma pneumoniae*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андержанова, А.А. Внебольничная пневмония. Диагностика, подходы к лечению / А.А. Андержанова, Ю.А. Мелёшкина // Клиницист. – 2019. – Т. 13, №2. – С. 55-64.
2. Бонцевич, Р.А. Внебольничная пневмония: оценка базовых знаний врачей терапевтического профиля. Текущие результаты проекта KNOCAP / Р.А. Бонцевич, А.А. Гаврилова, Г.Г. Прозорова и др. // Фарматека. – 2019. – №11. – С.44-49.
3. Бонцевич, Р.А. Динамика знаний врачей-терапевтов в ходе оптимизации фармакотерапии внебольничной пневмонии / Р.А. Бонцевич, А.А. Гаврилова // Сборник трудов XXX Национального конгресса по болезням органов дыхания (27-30 октября 2020г, г. Москва); под. ред. акад. А.Г. Чучалина. – 2020. – С. 55.
4. Бонцевич, Р.А. Фармакотерапия внебольничной пневмонии в реальной клинической практике / Р.А. Бонцевич, А.А. Гаврилова // Сборник трудов XXXI Национального конгресса по болезням органов дыхания (26-29 октября 2021г., г. Москва); под. ред. акад. А.Г. Чучалина // – 2021. – С. 110.
5. Бонцевич, Р.А. Внебольничная пневмония: основы фармакотерапии –уровень знаний врачей / Р.А. Бонцевич, А.А. Гаврилова, Г.Г. Прозорова и др. // III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Безопасность фармакотерапии: NOLI NOCERE!»: сборник тезисов (Казань, 21 мая, 2020 г.). – Казань: ИД «МеДДоК». – 2020. – С. 246.
6. Бонцевич, Р.А. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019622215 Российская Федерация. Внебольничная пневмония лечение – уровень: этиология, диагностика и знаний врачей / Р.А. Бонцевич, А.А. Гаврилова; правообладатель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный

- национальный исследовательский университет». – №2019622101 заявл. 20.11.2019; зарегистр. 28.11.2019. – С. 1.
7. Бонцевич, Р.А. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019622268 Российская Федерация. Внебольничная пневмония: этиология, диагностика и лечение – уровень знаний студентов / Р.А. Бонцевич, А.А. Гаврилова; правообладатель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». – №2019622102 заявл. 20.11.2019; зарегистр. 04.12.2019. – С. 1.
 8. Бонцевич, Р.А. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620696 Российская Федерация. Рациональная антимикробная терапия: оценка уровня знаний врачей / Р.А. Бонцевич, А.В. Адонина, А.А. Гаврилова; правообладатель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». – №2020620628 заявл. 30.04.2020; зарегистр. 14.05.2020. – С. 1.
 9. Бонцевич, Р.А. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620766 Российская Федерация. Рациональная антимикробная терапия: оценка уровня знаний студентов / Р.А. Бонцевич, А.В. Адонина, А.А. Гаврилова; правообладатель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». – №2020620636 заявл. 30.04.2020; зарегистр. 14.05.2020. – С. 1.
 10. Бонцевич, Р.А. Оценка уровня знаний студентов старших курсов медицинских вузов по вопросам рационального применения антимикробных препаратов в клинической практике: результаты проекта «КАНТ» / Р.А. Бонцевич, А.В. Адонина, А.А. Гаврилова и др.// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. –2020. –Т. 22, №3. – С. 212-220.
 11. Бонцевич, Р.А. Оценка знаний врачей-терапевтов по ведению пациентов с внебольничной пневмонией МАКМАХ-2015 / Р.А. Бонцевич, К.В.

- Щуровская, Т.Г. Покровская и др. // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2015. – Т.2, №17. – С. 20.
12. Гаврилова, А.А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022615503 Российская Федерация. Внебольничная пневмония в амбулаторной практике у взрослых / А.А. Гаврилова, Р.А. Бонцевич, И.В. Коренев; правообладатель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». – №2022614715 заявл. 25.03.2022; зарегистр. 31.03.2022. – С. 1.
 13. Гаврилова, А.А. Сравнительный анализ знаний врачей с разным стажем работы по вопросам терапии внебольничной пневмонии. Проект “КноСАР”, II фаза (2017-2019). / А.А. Гаврилова, Р.А. Бонцевич, Г.Г. Прозорова и др. // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т.5, №4. – С.78-92.
 14. Гаврилова, А.А. Некоторые вопросы фармакотерапии внебольничной пневмонии – динамика знаний студентов старших курсов / А.А. Гаврилова, Я.Р. Вовк, Т.Г. Покровская и др. // Сборник трудов научно-практической конференции «Актуальные вопросы лекарственного обеспечения и контроль качества препаратов» (Воронеж, 27 мая, 2021 г.). – Воронеж: Издательство ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. – 2020. – С. 121.
 15. Гафарова, Л.М. Об особенностях применения критерия согласия Пирсона χ^2 / Л.М. Гафарова, И.Г. Завьялова, Н.Н. Мустафин // Экономические и социально-гуманитарные исследования. – 2015. – Т.4, №8. – С.63-67.
 16. Гуменникова, Ю.В. Статистическая обработка результатов тестирования студентов / Ю.В. Гуменникова, Е.Н. Рябинова, Р.Н. Черницына // Вестник Самарского государственного технического университета. Серия Психолого-педагогические науки. – 2015. – Т.3, №27. – С. 78-87.
 17. Дворецкий, Л.И. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. Вчера, сегодня и завтра. (Круглый стол: терапевт, пульмонолог, клинический

- фармаколог) / Л.И. Дворецкий, С.В. Яковлев, М.А. Карнаушкина // *Consilium Medicum*. – 2019. – №3. – С. 9-14.
18. Зайцев, А.А. "защищенные" аминопенициллины в современных режимах антимикробной терапии инфекций нижних дыхательных путей: позиции сохраняются / А.А. Зайцев // *Consilium Medicum*. – 2017. – №11. – С. 34-38.
19. Зайцев, А.А. Внебольничная пневмония: "bene dignoscitur, bene curator" / А.А. Зайцев // *Consilium Medicum*. – 2017. – №3. – С. 55-60.
20. Зайцев, А.А. Эпидемиология и фармакотерапия инфекций нижних дыхательных путей: место "защищенных" аминопенициллинов / А.А. Зайцев // *Медицинский Совет*. – 2018. – №15. – С. 76-81.
21. Зырянов, С.К. Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов / С.К. Зырянов, О.И. Бутранова // *Качественная клиническая практика*. – 2019. – №1. – С. 97-113.
22. Карнаушкина, М.А. Плевральный выпот / М. А. Карнаушкина, А.Д. Стругтынская // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 21-26.
23. Клинические рекомендации Российского респираторного общества по внебольничной пневмонии / Научный совет Министерства Здравоохранения Российской Федерации. – 2018.
24. Круглякова, Л.В. Нарышкина С.В. Тяжелая внебольничная пневмония: диагностика и лечение (обзор литературы) / Л.В. Круглякова, С.В. Нарышкина // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2016. – №59. – С. 98-108.
25. Лемешко, Б.Ю. К вопросу статистического анализа больших данных / Б.Ю. Лемешко, С.Б. Лемешко, М.А. Семенова // *Вестник Томского государственного университета. Управление, вычислительная техника и информатика*. – 2018. – №44.

26. Лямец, Л.Л. Методика описательного статистического анализа номинальных признаков в выборках малого объема, полученных в результате фармакологических исследований /Л.Л. Лямец, А.В. Евсеев // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – №2.
27. Малахов, А.Б. Внебольничная пневмония у детей: алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии / А.Б. Малахов, А.П. Зинкевич, А.М. Алискандиев // Практическая пульмонология. – 2019. – №2.
28. Ни, О.Г. Анкетирование врачей для определения исходного уровня знаний как механизм повышения эффективности образовательных мероприятий в области рациональной антимикробной терапии / О.Г. Ни, И.Н. Очаковская, Н.Е. Шабанова и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – №7. – С. 8.
29. Перцева, Т.О. Особенности лабораторных показателей течения тяжелой внебольничной пневмонии у пациентов / Т.О. Перцева, И.В. Авраменко // Медичні перспективи. – 2017. – №2.
30. Проценко, М.В. Анализ фармакоэкономических и клинико-экономических исследований, представленных в базе научной электронной библиотеки "Elibrary.ru" (ринц) за период с 2005 по 2015 гг. / М.В. Проценко, П.Д. Зубарев, Д.Т. Угрехелидзе, Е.А. Тельнова, А.Ю. Куликов // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2016. – Т. 4, № 4. – С. 5-59.
31. Рачина, С.А. Антибактериальная терапия тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых – нужны ли новые препараты? / С.А. Рачина, И.А. Захаренков, С.Б. Яцышина и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64, №3-4. – С. 37-46.
32. Рачина, С.А. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых / С.А. Рачина, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов // Практическая пульмонология. – 2016. – №4. – С. 40-47.

33. Рачина, С.А. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019г. / С.А. Рачина, А.И. Синопальников // Практическая пульмонология. – 2018. – №3. – С. 8-13.
34. Сафроненко, Л.А. Динамика уровня профессиональной компетентности участковых педиатров в вопросах антибактериальной терапии / Л.А. Сафроненко, М.Г. Лукашевич, И.Л. Бутко // КМАХ. – 2017. – №1.
35. Синопальников, А.И. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? / А.И. Синопальников // КМАХ. – 2019. – №1. – С. 27-38.
36. Спичак, Т.В. Лечение внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях: учимся на ошибках / Т.В. Спичак // Медицинский совет. – 2019. – №11. – С.172-178.
37. Статистические материалы Федеральной службы государственной статистики. Москва. – 2018.
38. Тюрин, И.Е. Методы визуализации. / И.Е. Тюрин // В кн.: Респираторная медицина. 2 изд., переработанное и дополненное. Под ред. А.Г. Чучалина М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – Т. 1. – С. 245-302.
39. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский и др. // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2010. – Т. 3, № 12. – С.186-225.
40. Abelyan, N. In silico Screening of Flavones and its Derivatives as Potential Inhibitors of Quorum-Sensing Regulator LasR of *Pseudomonas aeruginosa* / N. Abelyan, H. Grabski, S. Tiratsuyan // Molekuliarnaia biologii. – 2020. – Vol. 54, №1. – P.153-163.
41. Ahmed, R.N. Potentials of Actinomycetes from Reserved Environments as Antibacterial Agents Against Drug-Resistant Clinical Bacterial Strains / R.N.

- Ahmed, F. Daniel, I.D. Gbala et al.// Ethiopian Journal of Health Sciences. – 2020. –Vol. 30, №2. P. 251-258.
42. Ahnert, P. PROGRESS – prospective observational study on hospitalized community acquired pneumonia / P. Ahnert, P. Creutz , M. Scholz et al.// BMC Pulmonary Medicine. – 2016. – Vol. 16, №1. – P. 108.
43. Akagi, T. Procalcitonin is not an independent predictor of 30-day mortality, albeit predicts pneumonia severity in patients with pneumonia acquired outside the hospital. / T. Akagi, N. Nagata, H. Miyazaki et al. // BMC Geriatrics. – 2019. – Vol. 19, №1. – P.3.
44. Alexander, E. Oral Lefamulin vs Moxifloxacin for Early Clinical Response Among Adults With Community-Acquired Bacterial Pneumonia: The LEAP 2 Randomized Clinical Trial/ E. Alexander, L. Goldberg, A.F. Das et al. // JAMA. – 2019. – Vol. 322, №17. – P. 1661–1671.
45. Almansa, R. Pulmonary transcriptomic responses indicate a dual role of inflammation in pneumonia development and viral clearance during 2009 pandemic influenza infection / R. Almansa, P. Martínez-Orellana, L. Rico et al. // PeerJ. – 2017. – №5. – P. 3915.
46. Almirall, J. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies / J. Almirall, M. Serra-Prat, I. Bolívar et al. // Respiration. – 2017. – Vol. 94, №3. – P. 299-311.
47. Amaretti, A. Antibiotic Resistance, Virulence Factors, Phenotyping, and Genotyping of Non-Escherichia coli Enterobacterales from the Gut Microbiota of Healthy Subjects /A. Amaretti, L. Righini, F. Candeliere et al. // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, №5. – P. 1847.
48. Ambaras Khan R. The methodological quality of guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: A systematic review / R. Ambaras Khan, Z. Aziz // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. – 2018. – Vol. 43, №4. – P.450-459.

49. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 661: Integrating Immunizations Into Practice // *Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – №127. – P. e104-7.
50. Ardatskaya, M.D. Diagnostic and tactical importance of studying short chain fatty acids in different biological substrates took place in patients with chronic obstructive pulmonary disease, lung cancer and community-acquired pneumonia developed after anticancer therapy / M.D. Ardatskaya, E.V. Ponomareva, V.V. Shevtsov et al. // *Experimental & clinical gastroenterology*. – 2016. – №11. – P. 17-25.
51. Athlin, S. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017 / S. Athlin, C. Lidman, A. Lundqvist et al. // *Infect Dis*. – 2018. – Vol. 50, №4. – P. 247-272.
52. Barbagelata, E. Gender differences in Community-acquired Pneumonia/ E. Barbagelata, C. Cillóniz, C. Dominedò et al. // *Minerva Med*. – 2020. – Vol. 111, №2. – P. 153-165.
53. Barber, K.E. Omadacycline Enters the Ring: A New Antimicrobial Contender / K.E. Barber, A.M. Bell, M.J.B. Wingler et al. // *Pharmacotherapy*. – 2018. – Vol. 38, №12. – P.1194–1204.
54. Bart, S.M. Geographic shifts in antibacterial drug clinical trial enrollment: implications for generalizability / S.M. Bart, J.J. Farley, S. Bala et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – №12. – P. 246.
55. Barzegari, A. The Battle of Probiotics and Their Derivatives Against Biofilms / A. Barzegari, K. Kheyrolahzadeh, S.M. Hosseiniyan Khatibi et al. // *Infection and Drug Resistance*. – 2020. – №13. – P.659-672.
56. Baxter, R. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis / R. Baxter, J. Bartlett, B. Fireman et al. // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 139, №5

57. Beech, J.P. Separation of pathogenic bacteria by chain length / J.P. Beech, B.D. Ho, G. Garriss et al. // *Analytica Chimica Acta*. – 2018. – №1000. – P.223-231.
58. Bender, M.T. Improving outcomes in community-acquired pneumonia / Bender M.T., Niederman M.S. // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2016. – Vol. 22, №3. – P.235-242.
59. Bjarnason, A. Etiology, and Outcomes of CommunityAcquired Pneumonia: A Population-Based Study / A. Bjarnason, J. Westin, M. Lindh et al. // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 5, №2. –P.ofy010.
60. Bontsevich, R. Assessment of senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia (KNOCAP project) / R. Bontsevich, K. Shchurovskaya, K. Gashynova et al. // *European Respiratory Journal*. – 2017. – Vol. 61, №70. – P. PA2767.
61. Bontsevich, R. The assessment of physicians' knowledge of community-acquired pneumonia basics: KNOCAP study / R. Bontsevich, A. Gavrilova, G. Prozorova et al. // *European Respiratory Journal*. – 2019. – Vol. 54, №63. – P. PA2922.
62. Bontsevich, R.A. Rational antimicrobial chemotherapy: assessment of the level of basic knowledge of general practitioners. Final results of the KANT project / R.A. Bontsevich, A.V. Adonina, A.A.Gavrilova et al. // *Research Results in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 6, №3. – P. 41-50.
63. Bontsevich, R.A. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia. Current results of the KNOCAP project / R.A. Bontsevich, T.S. Filinichenko, A.A. Gavrilova et al. // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 4, №3. – P. 27-36.
64. Bontsevich, R.A. Students' knowledge of COPD: ASCO1 and ASCO2 results comparison / R.A. Bontsevich, T.S. Filinichenko, A.A. Gavrilova et al. // *European Respiratory Journal*. – 2019. – Vol. 54. – Suppl. 63. – P.PA3195

65. Bontsevich, R.A. Comparative assessment of physicians' and senior medical students' basic knowledge in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. / R.A. Bontsevich, T.S. Filinichenko, Y.R. Vovk et al. // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 4, №1. – P.67–75.
66. Bontsevich, R.A. Pharmacotherapy and other aspects of senior medical students' knowledge in community-acquired pneumonia: the final results of the KNOCAP II project / R.A. Bontsevich, A.A. Gavrilova, A.V. Adonina et al. // *Research Results in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 6, №1. – P. 93-99.
67. Bontsevich, R.A. The assessment of physicians' knowledge of community-acquired pneumonia basics: KNOCAP study / R.A. Bontsevich, A.A. Gavrilova, G.G. Prozorova et al. // *European Respiratory Journal*. – 2019. – Vol. 54, №63. – P. PA2922.
68. Bontsevich, R.A. The assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in the field of community-acquired pneumonia: preliminary results of the KNOCAP-II project (2017-2019) / R.A. Bontsevich, A.A. Gavrilova, Y.R. Vovk et al. // *Medicni perspektivi*. – 2020. – Vol. 25, №1. – P.59-65.
69. Bontsevich, R.A. Comparison of the physicians' and medical students' knowledge in some basic issues of community-acquired pneumonia treatment. Current results of the KNOCAP-II project / R.A. Bontsevich, A.A. Gavrilova, Y.R. Vovk et al. // *Journal of Critical Reviews*. – 2020. – Vol. 7, №3. – P. 416-419.
70. Bontsevich, R.A. Features of mycoplasma infection of respiratory organs in clinical practice / R.A. Bontsevich, A.A. Gavrilova, Y.R. Vovk et al. // *Consilium Medicum*. – 2020. – Vol. 22, №3. – P.40–45.
71. Bouglé, A. Impact of the duration of antibiotics on clinical events in patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: study protocol for a randomized controlled study / A. Bouglé, A. Foucier, H. Dupont et al. // *Trials*. – 2017. – Vol. 18, №1. – P. 37.

72. Braeken, D.C. Risk of community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease stratified by smoking status: a population-based cohort study in the United Kingdom/ D.C. Braeken, G.G. Rohde, F.M. Franssen et al. // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2017. – Vol. 14, №12. – P.2425-2432.
73. Breitling, L.P. Pneumonia in the noninstitutionalized older population / L.P. Breitling, K.U. Saum, B. Schottker et al. // Deutsches Ärzteblatt International. – 2016. -№113. – P.607–614.
74. Brown, T. First Human. Trial of Universal Flu Vaccine Underway. Medscape Medical News. – 2019.
75. Brown, T. Influenza Continues Unabated in US, Deaths in the Thousands. Medscape Medical News. – 2020.
76. Cadell, C. China virus deaths rise to nine, heightening global alarm. Reuters. / C. Cadell, D. Stanway // Reuters. – 2020.
77. CDC. Frequently Asked Flu Questions: 2019-2020 Influenza Season. Centers for Disease Control and Prevention. – 2019.
78. Centers for Disease Control and Prevention. Severe acute respiratory syndrome (SARS). – 2020.
79. Chacko, R. Oral decontamination techniques and ventilator-associated pneumonia. / R. Chacko, A. Rajan, P. Lionel et al. // British Journal of Nursing Journal. – 2017. – Vol. 26, №11. – P.594-599.
80. Chaithongwongwatthana, S. Pneumococcal vaccination during pregnancy for preventing infant infection/ S. Chaithongwongwatthana, W. Yamasmit, S. Limpongsanurak, P. Lumbiganon, J.E. Tolosa // Cochrane database of systematic reviews. – 2015. – №1. – P. CD004903.
81. Chalmers, J.D. The Modern Diagnostic Approach to Community-Acquired Pneumonia in Adults / J.D. Chalmers // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2016. – Vol. 37, №6. – P.876-885.

82. Chambers, C.D. Safety of the 2010-11, 2011-12, 2012-13, and 2013-14 seasonal influenza vaccines in pregnancy: Birth defects, spontaneous abortion, preterm delivery, and small for gestational age infants, a study from the cohort arm of VAMPSS / C.D. Chambers, D.L. Johnson, R. Xu et al. // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34, №37. – P.4443-4449.
83. Chan, J.F. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster / J.F. Chan, S. Yuan, K.H. Kok et al. // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10223. – P.514-523.
84. Chang, S.P. The efficacy and safety of nemonoxacin compared with levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S.P. Chang, H.Z. Lee, C.C. Lai et al. // *Infect Drug Resist*. – 2019. – №12. – P. 433-438.
85. Çilli A. Antibiotic treatment outcomes in community-acquired pneumonia / A.Çilli, A. Sayiner, B. Çelenk et al. // *Turkish Journal of Medical Sciences*. – 2018. – Vol. 4, №48. – P. 730-736.
86. Cillóniz, C. Community-acquired pneumonia as an emergency condition / C. Cillóniz, C. Dominedò, C. Garcia-Vidal et al. // *Current Opinion in Critical Care*. – 2018. – Vol. 24, №6. – P. 531-539.
87. Cillóniz, C. Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of communityacquired pneumonia / C. Cillóniz, C. Cardozo, C. García-Vidal // *Annals of Research Hospitals*. – 2018. – №2.
88. Cillóniz, C. Clinical Approach to Community-Acquired Pneumonia / C. Cillóniz, D. Rodríguez-Hurtado, A. Nicolini et al. // *Journal of Thoracic Imaging*. – 2018. – Vol. 5, №33. – P.273-281.
89. Colbert, J.F. Sex-Related Differences in the Risk of Hospital-Acquired Sepsis and Pneumonia Post Acute Ischemic Stroke / J.F. Colbert, R.J. Traystman, S.N.

- Poisson et al. // *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. – 2016. – Vol. 25, №10. – P. 2399-2404.
90. Committee on Obstetric Practice, Immunization and Emerging Infections Expert Work Group. Committee Opinion No. 718: Update on Immunization and Pregnancy: Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination // *Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 130, №3. – P.e153-e157.
91. Conlin, A.M. Department of Defense Birth and Infant Health Registry Team. Analysis of pregnancy and infant health outcomes among women in the National Smallpox Vaccine in Pregnancy Registry who received Anthrax Vaccine Adsorbed / A.M. Conlin, A.T. Bukowinski, G.R. Gumbs // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, №36. – P. 4387-4390.
92. Conlin, A.M.S. Safety of inadvertent anthrax vaccination during pregnancy: An analysis of birth defects in the U.S. military population, 2003-2010 / A.M.S. Conlin, C.J. Sevick, G.R. Gumbs et al. // *Vaccine*. – 2017. – Vol. 35, №34. – P. 4414-4420.
93. Corman V.M. Hosts and sources of endemic human coronaviruses / V.M. Corman, D. Muth, D. Niemeyer et al. // *Advances in Virus Research*. – 2018. – №100. – P.163-188.
94. Crawford, A.R. MRSA Prevalence in Preoperative *S. aureus* Nasal Culture Isolates is Significantly Different From a Traditional Hospital-wide Antibigram / A.R. Crawford, N. Vallande, J.R. Lonks // *Rhode Island Medical Journal*. – 2020. – Vol. 103, №2. – P.18-20.
95. Das D. Viruses detected by systematic multiplex polymerase chain reaction in adults with suspected community-acquired pneumonia attending emergency departments in France / D. Das, H. Le Floch, N. Houhou et al. // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2015. – Vol. 21, №6. – P. 608.e1-8.

96. DeSilva, M. Tdap Vaccination During Pregnancy and Microcephaly and Other Structural Birth Defects in Offspring / M. DeSilva, G. Vazquez-Benitez, J.D. Nordin et al. // JAMA. – 2016. – Vol. 316, №17. – P. 1823-1825.
97. Di Pierro, F. Possible therapeutic role of a highly standardized mixture of active compounds derived from cultured *Lentinula edodes* mycelia (AHCC) in patients infected with 2019 novel coronavirus / F. Di Pierro, A. Bertuccioli, I. Cavecchia // *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. – 2020. – Vol. 66, №2. – P. 172-176.
98. Donahue, J.G. Association of spontaneous abortion with receipt of inactivated influenza vaccine containing H1N1pdm09 in 2010–11 and 2011–12 / J.G. Donahue, B.A. Kieke, J.P. King et al. // *Vaccine*. – 2017. – Vol. 66, №40. – P.5314-5322.
99. Duffy, C.R. Vancomycin during delivery hospitalizations for women with group B streptococcus / C.R. Duffy, Y. Huang, M. Andrikopoulou et al. // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2020. – №11. – P. 1-9.
100. Dugan, V.G. Update: Influenza Activity – United States, October 1–November 25, 2017 / V.G. Dugan, L. Blanton, A.I.A. Elal et al. // *The Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2017. – Vol. 66, №48. – P. 1318-1326.
101. Edelstein I. Development and application of real-time PCR assay for detection of mutations associated with macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* directly in clinical specimens / I. Edelstein, A. Romanov, M. Edelstein et al. // *Proceedings of 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Austria*. – 2017. –P. 1604.
102. ERRATUM: 2018 Recommendations for the Management of Community Acquired Pneumonia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. – 2019. – Vol. 45, №2.
103. Escobar, G.J. Multiyear Rehospitalization Rates and Hospital Outcomes in an Integrated Health Care System / G.J. Escobar, C. Plimier, J.D. Greene et al. // *JAMA Network Open*. – 2019. – Vol. 45, №12. – P. e1916769.

104. Falcó, V. An overview of lefamulin for the treatment of community acquired bacterial pneumonia / V. Falcó, J. Burgos, B. Almirante // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2020. – №20. – P. 1-8.
105. Fathima, P. The impact of pneumococcal vaccination on bacterial and viral pneumonia in Western Australian children: record linkage cohort study of 469,589 births (1996-2012) / P. Fathima, C.C. Blyth, D. Lehmann et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 66, №7. – P. 1075-1085.
106. Fauchier, T. Detection of *Pneumocystis jirovecii* by Quantitative PCR to Differentiate Colonization and Pneumonia in Immunocompromised HIV-Positive and HIV-Negative Patients / Fauchier T., Hasseine L., Gari-Toussaint M. et al. // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2016. – Vol. 54, №6. – P. 1487-1494.
107. Ferreira, H.L.D.S. High incidence of rhinovirus infection in children with community-acquired pneumonia from a city in the Brazilian pre-Amazon region / H.L.D.S. Ferreira, K.L.P. Costa, M.S. Cariolano // *J Med Virol*. – 2019. – Vol. 91, №10. – P. 1751-1758.
108. Ferreira-Coimbra, J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs / J. Ferreira-Coimbra, C. Sarda, J. Rello // *Advances in Therapy*. – 2020. – Vol. 37, №4. – P. 1302–1318.
109. File, T.M. SOLITAIRE-IV: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous-to-Oral Solithromycin to Intravenous-to-Oral Moxifloxacin for Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia / T.M.File, B. Rewerska, V. Vucinic-Mihailovic et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 63, №8. – P. 1007-1016.
110. File, T.M. Efficacy and Safety of Intravenous-to-oral Lefamulin, a Pleuromutilin Antibiotic, for the Treatment of Community-acquired Bacterial Pneumonia: The Phase III Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP 1) Trial / T.M. File, L. Goldberg, A. Das et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 69, №11. – P. 1856-1867.

111. Folaranmi, T. Centers for Disease Control (CDC). Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥ 10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015 / T. Folaranmi, L. Rubin, SW. Martin et al. // *The Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2015. – Vol. 64, №22. – P. 608-612.
112. Frantzeskaki F. Treating nosocomial pneumonia: what's new / F. Frantzeskaki, S.E. Orfanos // *ERJ Open Research*. – 2018. – Vol. 4, №2. – P. 00058-2018.
113. Freundt Serpa, N.P. Drug-Induced Enterocolitis Syndrome due to Amoxicillin-Clavulanic Acid with good tolerance to Penicillin / N.P. Freundt Serpa, L. Sánchez-Morillas, P. Jaqueti Moreno et al. // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 30, №4. – P. 301-302.
114. Gavrilova, A.A. Dynamics of students' knowledge in the management of patients with community-acquired pneumonia after additional educational events / A.A. Gavrilova, R.A. Bontsevich, O.V. Cherenkova et al. // *Consilium Medicum*. – 2020. – Vol. 22, №3. – P. 87–93.
115. Gavrilova, A.A. Community-acquired pneumonia: the dynamics of senior medical students' knowledge. / Gavrilova, A.A., Roman A. Bontsevich, Yana R. Vovk et al. // *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. – 2020. – Vol. 5, №39. – P. 538-543
116. Gavrilova, A. Modern approaches to pharmacotherapy of Community-Acquired Pneumonia / A. Gavrilova, R. Bontsevich, Y. Vovk et al. // *Research Results in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 6, №4. – P. 77–84.
117. Gostev, V. Molecular epidemiology and antibiotic resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* circulating in the Russian Federation / V. Gostev, O. Kalinogorskaya, A. Kruglov et al. // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2017. – Vol. 53. – P. 189-194.

118. Gray, D.A. Multitarget approaches against multi-resistant superbugs / D.A. Gray, M. Wenzel // ACS Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 6, №6. – P. 1346-1365.
119. Grohskopf, L.A. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2017-18 Influenza Season / L.A. Grohskopf, L.Z. Sokolow, K.R. Broder et al. // MMWR Recommendations and Reports. – 2017. – Vol. 66, №2. – P. 1-20.
120. Grohskopf, L.A. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines / L.A. Grohskopf, L.Z. Sokolow, K.R. Broder et al. // MMWR Recommendations and Reports. – 2016. – Vol. 65, №5. – P. 1-54.
121. Grudzinska, F.S. Neutrophils in community-acquired pneumonia: parallels in dysfunction at the extremes of age / F.S. Grudzinska, M. Brodlie, B.R. Scholefield et al. // Thorax. – 2020. – Vol. 75, №2. – P. 164-171.
122. Gupta, M.K. Assessment of knowledge, attitudes, and practices about antibiotic resistance among medical students in India / M.K. Gupta, C. Vohra, P. Raghav // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2019. – №8. – P. 2864-9
123. Hanna, N. Identification of Anti-Mycobacterium and Anti-Legionella Compounds With Potential Distinctive Structural Scaffolds From an HD-PBL Using Phenotypic Screens in Amoebae Host Models / N. Hanna, S. Kicka, G. Chiriano et al. // Frontiers in Microbiology. – 2020. – №11. – P. 266.
124. Hayden, F.G. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents / F.G. Hayden, N. Sugaya, N. Hirotsu et al. // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 379, №10. – P. 913-923.
125. Hirano, R. Inhaled corticosteroids might not increase the risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan / R. Hirano, M.

- Fujita, T. Matsumoto et al. // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2018. – Vol. 13. – P. 3503–3509.
126. Hood-Pishchany, M.I. Broad-spectrum suppression of bacterial pneumonia by aminoglycoside-propagated *Acinetobacter baumannii* / M.I. Hood-Pishchany, L. Pham, C.D. Wijers et al. // *PLOS Pathogens*. – 2020. – Vol. 16, №3. – P. e1008374.
127. Hoover, R. Clinical Pharmacology of Delafloxacin in Patients With Hepatic Impairment / R. Hoover, T.C. Marbury, R.A. Preston et al. // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2017. – Vol. 57, №3. – P. 328–335.
128. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li et al. // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10223. – P. 497-506.
129. Huddar, S. Discovery of 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolines as potential inhibitors of *Streptococcus pneumoniae*, including drug-resistant strains / S. Huddar, C.M. Park, H.J. Kim et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2020. – Vol. 29. – P. 127071.
130. Huijts, S.M. The impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on virus-associated community-acquired pneumonia in elderly: Exploratory analysis of the CAPiTA trial / Huijts S.M., Coenjaerts F.E.J., Bolkenbaas M. et al. // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2017. – Vol. 24, №7. – P. 764-770.
131. Hummell, N.A. Repurposing bioactive compounds for treating multidrug-resistant pathogens / N.A. Hummell, N.V. Kirienko // *Journal of Medical Microbiology*. – 2020. – Vol. 69, №6. – P. 881-894.
132. Hurley, J.C. Discrepancies in Control Group Mortality Rates Within Studies Assessing Topical Antibiotic Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia: An Umbrella Review / J.C. Hurley // *Critical Care Explorations*. – 2020. – Vol. 2, №1. – P. e0076.

133. Ison, M.G. Antiviral Treatments / M.G. Ison // Clinics in Chest Medicine. – 2017. – 38, №1. – P. 139-153.
134. Jackson, M.L. Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015-2016 Season / M.L. Jackson, J.R. Chung, L.A. Jackson et al. // The New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377, №6. – P. 534-543.
135. Jones-Nelson, O. Antibacterial Monoclonal Antibodies Do Not Disrupt the Intestinal Microbiome or its Function / O. Jones-Nelson, A. Tovchigrechko, M.S. Glover et al. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2020. – Vol. 64, №5. – P. e02347-19
136. José, R.J. Community-acquired pneumonia / R.J. José, J.N. Periselneris, J.S. Brown // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 2015. – Vol. 21, №3. – P. 212-8.
137. Julián-Jiménez, A. CAP group (community-acquired pneumonia) from the Infections in Emergencies – Sepsis Code working group / A. Julián-Jiménez, I. Adán Valero, A. Beteta López et al. // Revista Española de Quimioterapia. – 2018. – Vol. 31, №2. – P. 186-202.
138. Kalil, A.C. Executive Summary: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society / A.C. Kalil, M.L. Metersky, M. Klompas et al. // Clinical Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 63, №5. – P. 575-582.
139. Kamat, I.S. Low procalcitonin, community acquired pneumonia, and antibiotic therapy / I.S. Kamat, V. Ramachandran, H. Eswaran et al. // Lancet Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 18. – P. 496–497.
140. Kanungo, R. Macrolide resistance mechanisms in Streptococcus pneumoniae: Opening Pandora's box / R. Kanungo // Indian Journal of Medical Microbiology. – 2016. – Vol. 34, №1. – P. 5-6.

141. Karki, L. Hyponatremia in Patients with Community Acquired Pneumonia / L. Karki, B. Thapa, M.K. Sah // Journal of Nepal Medical Association. – 2016. – Vol. 54, №202. – P. 67-71.
142. Katsurada, N. The impact of virus infections on pneumonia mortality is complex in adults: a prospective multicentre observational study / N. Katsurada, M. Suzuki, M. Aoshima et al. // BMC Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 17, №1. – P. 755.
143. Kawada-Matsuo, M. An alternative nisin A resistance mechanism affects virulence in Staphylococcus aureus / M. Kawada-Matsuo, A. Watanabe, K. Arii et al. // Applied and Environmental Microbiology. – 2020. – Vol. 86, №8. – P. e02923-19.
144. Kessler, D.O. Caregiver Characteristics Associated With Quality of Cardiac Compressions on an Adult Mannequin With Real-Time Visual Feedback: A Simulation-Based Multicenter Study / D.O. Kessler, D.S. Lemke, P. Jani et al. // Simulation in Healthcare. – 2020. – Vol. 15, №2. – P. 82-88.
145. Khalili, S. Safety of intracameral moxifloxacin in the pediatric population: an equivalence study / S. Khalili, A. Imtirat, S. Williams et al. // Journal of Cataract & Refractive Surgery. – 2020. – Vol. 46, №2. – P. 228-234.
146. Kharbanda, E.O. Maternal Tdap vaccination: Coverage and acute safety outcomes in the vaccine safety datalink, 2007-2013 / E.O. Kharbanda, G. Vazquez-Benitez, H.S. Lipkind et al. // Vaccine. – 2016. – Vol. 34, №7. – P. 968-973.
147. Kharbanda, E.O. First Trimester Influenza Vaccination and Risks for Major Structural Birth Defects in Offspring / E.O. Kharbanda, G. Vazquez-Benitez, P.A. Romitti et al. // Journal of Pediatrics. – 2017. – Vol. 187. – P. 234-239.
148. Kim, G. Large-Scale Screening of 239 Traditional Chinese Medicinal Plant Extracts for Their Antibacterial Activities against Multidrug-

- Resistant *Staphylococcus aureus* and Cytotoxic Activities / G. Kim, R.Y. Gan, D. Zhang et al. // *Pathogens*. – 2020. – Vol. 9, №3. – P. pii: E185.
149. Kim, M.A. Pneumonia severity index in viral community acquired pneumonia in adults / M.A. Kim, J.S. Park, C.W. Lee et al. // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, №3. – P. e0210102.
150. Kinoshita, N. The effect of preauthorization and prospective audit and feedback system on oral antimicrobial prescription for outpatients at a children's hospital in Japan / N. Kinoshita, M. Komura, S. Tsuzuki et al. // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2020. – Vol. 26, №6. – P. 582-587.
151. Kirsh, I. Research of the Influence of the Ultrasonic Treatment on the Melts of the Polymeric Compositions for the Creation of Packaging Materials with Antimicrobial Properties and Biodegradability / I. Kirsh, Y. Frolova, O. Bannikova et al. // *Polymers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12, №2. – P. pii: E275.
152. Kolditz, M. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: A population based cohort study / M. Kolditz, F. Tesch, L. Mocke et al. // *Respiratory Medicine*. – 2016. – Vol. 121. – P. 32-38.
153. Kollef M. ASPECT-NP: a randomized, double-blind, phase III trial comparing efficacy and safety of ceftolozane/ tazobactam versus meropenem in patients with ventilated nosocomial pneumonia (VNP) / M. Kollef // Presented at the 2019 European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID) (P1917). Amsterdam, Netherlands. – 2019.
154. Kollef, M.H. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial / M.H. Kollef, J.D. Ricard, D. Roux et al. // *Chest*. – 2017. – Vol. 151, №6. – P. 1239-1246.
155. Koulenti, D. Novel Antibiotics for Multidrug-Resistant Gram-Positive Microorganisms / D. Koulenti, E. Xu, I.Y.S. Mok et al. // *Microorganisms*. – 2019. – Vol. 7, №8. – P. 270.

156. Kvensakul, M. Viral Infection and Apoptosis / M. Kvensakul // *Viruses*. – 2017. – Vol. 23, №9. – P. 12.
157. LaPensee, K. Budget Impact of Omadacycline for the Treatment of Patients with Community-Acquired Bacterial Pneumonia in the United States from the Hospital Perspective / K. LaPensee, R. Mistry, T. Lodise // *American Health & Drug Benefits*. – 2019. – Vol. 12, №1. – P. 1-12.
158. Larson, H.J. Maternal immunization: The new "normal" (or it should be) / H.J. Larson // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, №47. – P. 6374-6375.
159. Lee, M.S. Guideline for Antibiotic Use in Adults with Community-acquired Pneumonia / M.S. Lee J.Y. Oh, C.I. Kang et al. // *Infection and Chemotherapy*. – 2018. – Vol. 2, №50. – P. 160-198.
160. Lee, Y.R. Leave it to Lefamulin: A Pleuromutilin Treatment Option in Community-Acquired Bacterial Pneumonia / Y.R. Lee, K.L. Jacobs // *Drugs*. – 2019. – Vol. 79, №17. – P. 1867-1876.
161. Lefamulin (Xenleta) for Community-Acquired Bacterial Pneumonia / No authors listed // *JAMA*. – 2019. – Vol. 322, №17. – P. 1709–1710.
162. Lin, Q. Study on the excision and integration mediated by class 1 integron in *Streptococcus pneumonia* / Q. Lin, P. Xu, J. Li et al. // *Microbial Pathogenesis*. – 2017. – Vol. 111. – P. 446-449.
163. Lin, S.H. Increased risk of community-acquired pneumonia in COPD patients with comorbid cardiovascular disease / S.H. Lin, D.W. Perng, C.P. Chen et al. // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2016. – Vol. 11. – P. 3051-3058.
164. Lipkind, H.S. Maternal and Infant Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination in the Periconceptional Period or During Pregnancy / H.S. Lipkind, G. Vazquez-Benitez, J.D. Nordin et al. // *Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 130, №3. – P. 599-608.

165. Liu, D.S. Current Status of Community-Acquired Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / D.S. Liu, X.D. Han, X.D. Liu // Chinese Medical Journal. – 2018. – Vol. 131, №9. – P. 1086-1091.
166. Loewen, K. Community-associated methicillin resistant Staphylococcus aureus infection: Literature review and clinical update / K. Loewen, Y. Schreiber, M. Kirlew et al. // Canadian Family Physician. – 2017. – Vol. 63, №7. – P. 512-520.
167. López-Alcalde, J. Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients / J. López-Alcalde, R. Rodriguez-Barrientos, J. Redondo-Sánchez et al. // Cochrane database of systematic reviews. – 2018. – Vol. 9. – P. CD009070.
168. López-de-Andrés, A. Hospitalisation with community-acquired pneumonia among patients with type 2 diabetes: an observational population-based study in Spain from 2004 to 2013 / A. López-de-Andrés, J. de Miguel-Díez, I. Jiménez-Trujillo et al. // BMJ Open. – 2017. – Vol. 7, №1. – P. e013097.
169. Lu, Z. Community-acquired pneumonia and survival of critically ill acute exacerbation of COPD patients in respiratory intensive care units / Z. Lu, Y. Cheng, X. Tu et al. // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2016. – Vol. 11. – P. 1867-1872.
170. Lupisan, S. Etiology and epidemiology of community-acquired pneumonia in adults requiring hospital admission: A prospective study in rural Central Philippines / S. Lupisan, A. Suzuki, N. Macalalad et al. // International Journal of Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 80. – P. 46-53.
171. Luzzati, R. Herpes simplex virus (HSV) pneumonia in the non-ventilated immunocompromised host: Burden and predictors / R. Luzzati, P. D'Agaro, A. Busca et al. // Journal of Infection. – 2019. – Vol. 78, №2. – P. 127-133.
172. Lyons, P.G. Prevention of hospital-acquired pneumonia / P.G. Lyons, M.H. Kollef // Current Opinion in Critical Care. – 2018. – Vol. 24, №5. – P. 370-378

173. Maravi-Poma, E. Severe 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women in Spain / E. Maravi-Poma, I. Martin-Loeches, E. Regidor et al. // *Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 39, №5. – P. 945-951.
174. Marshall, H. Vaccines in pregnancy: The dual benefit for pregnant women and infants / H. Marshall, M. McMillan, R.M. Andrews et al. // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2016. – Vol. 12, №4. – P. 848-56.
175. Martin-Loeches, I. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection / I. Martin-Loeches, T. Lisboa, A. Rhodes et al. // *Intensive Care Medicine*. – 2011. – Vol. 37, №2. – P. 272-283.
176. McCulloh, R.J. Recent Developments in Pediatric Community-Acquired Pneumonia / R.J. McCulloh, K. Patel // *Current Infectious Disease Reports*. – 2016. – Vol. 18, №5. – P. 14.
177. McEvoy, J.P. Antimicrobial Applications of Silver Nanoparticles to E. coli Colony Biofilms / J.P. McEvoy, K. Genc, P. Loi et al. // *Methods in Molecular Biology*. – 2020. – Vol. 2118. – P. 21-28.
178. McLaren, S.H. Guideline Adherence in Diagnostic Testing and Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Children / S.H. McLaren, R.D. Mistry, M.I. Neuman et al. // *Pediatric Emergency Care Latest*. – 2019.
179. McLaughlin, J. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design / J. McLaughlin, Q. Jiang, R. Isturizet et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2018.
180. McMillan, M. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review / M. McMillan, M. Clarke, A. Parrella et al. // *Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 129, №3. – P. 560-573.
181. McMillan, M. Influenza vaccination during pregnancy: a systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes

- / M. McMillan, K. Porritt, D. Kralik et al. // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, №18. – P. 2108-17.
182. Mehta, N. Respiratory disease in pregnancy / N. Mehta, K. Chen, E. Hardy et al. // *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2015. – Vol. 29, №5. – P. 598-611.
183. Metersky, M.L. New guidelines for nosocomial pneumonia / M.L. Metersky, A.C. Kalil // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2017. – Vol. 23, №3. – P. 211-217.
184. Mishra, M. Antibiotic Resistance Profile, Outer Membrane Proteins, Virulence Factors and Genome Sequence Analysis Reveal Clinical Isolates of Enterobacter Are Potential Pathogens Compared to Environmental Isolates / M. Mishra, S. Panda, S. Barik et al. // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 54.
185. Morgan, J.L. Association of a Best-Practice Alert and Prenatal Administration With Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccination Rates / J.L. Morgan, S.R. Baggari, W. Chung et al. // *Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 126, №2. – P. 333-7.
186. Naeim, H. Antibacterial activity of *Centaurea pumilio* L. root and aerial part extracts against some multidrug resistant bacteria / H. Naeim, A. El-Hawiet, R.A. Abdel Rahman et al. // *BMC Complementary Medicine and Therapies*. – 2020. – Vol. 20, №1. – P. 79.
187. NanZhu, Y. Risk factors analysis of nosocomial pneumonia in elderly patients with acute cerebral infraction / Y. NanZhu, L. Xin, Y. Xianghua et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, №13. – P. e15045.
188. Nascimento-Carvalho, C.M. An update on antimicrobial options for childhood community-acquired pneumonia: a critical appraisal of available evidence / C.M. Nascimento-Carvalho, D.C. Andrade, A.L. Vilas-Boas // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 17, №1. – P. 53-78.

189. Parčina, M. Multicenter evaluation of the QIAstat Respiratory Panel-A new rapid highly multiplexed PCR based assay for diagnosis of acute respiratory tract infections / M. Parčina, U.V. Schneider, B. Visseaux et al. // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, №3. – P. e0230183.
190. Pennington, K. Positive Pneumocystis jirovecii Sputum PCR Results with Negative Bronchoscopic PCR Results in Suspected Pneumocystis Pneumonia / K. Pennington, J. Wilson, A.H. Limper et al. // Canadian Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-5.
191. Perry, W. Therapeutic potential of lefamulin in the treatment of community-acquired pneumonia / W. Perry, Y. Golan // Future Microbiology. – 2019. – Vol. 14. – P. 927-939.
192. Petarra-Del Río, S. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Cytomegalovirus Pneumonia Case Report: Highlights and Missing Links in Classification Criteria and Standardized Treatment / S. Petarra-Del Río, A. Rodriguez-Hernandez, L. Anguiano-Landa et al. // Case Reports in Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 2017. – P. 9314580.
193. Petersen, B.W. Use of Vaccinia Virus Smallpox Vaccine in Laboratory and Health Care Personnel at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2015 / B.W. Petersen, T.J. Harms, M.G. Reynolds, L.H. Harrison // The Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2016. – Vol. 65, №10. – P. 257-262.
194. Poulakou, G. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: roadmap and challenges / G. Poulakou, G. Siakallis, S. Tsiodras et al. // Expert Review of Anti-Infective Therapy. – 2017. – Vol. 15, №3. – P. 211-229.
195. Powell, D. In community-acquired bacterial pneumonia, lefamulin was noninferior to moxifloxacin at 96 h after the first dose / D. Powell, A. Donato // Annals of Internal Medicine. – 2020. – Vol. 172, №4. – P. JC22.

196. Przybilla, J. Markov State Modelling of Disease Courses and Mortality Risks of Patients with Community-Acquired Pneumonia / J. Przybilla, P. Ahnert, H. Bogatsch et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, №2. – P. pii: E393.
197. Quan, A.V. Ciprofloxacin Corneal Deposits With Complete Dissipation After Switching to Moxifloxacin/ A.V. Quan, A.M. Huang, A. Galor // *JAMA Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 138, №3. – P. e190921.
198. Rabin, R.C. First Patient With Wuhan Coronavirus Is Identified in the U.S. / R.C. Rabin // *New York Times*. – 2020.
199. Radunović, M. Effects of a novel gel containing 5-aminolevulinic acid and red LED against bacteria involved in peri-implantitis and other oral infections / M. Radunović, M. Petrini, T. Vlajic et al. // *Journal of Photochemistry and Photobiology*. – 2020. – Vol. 205. – P. 111826.
200. Raeven, V.M. Atypical aetiology in patients hospitalised with community-acquired pneumonia is associated with age, gender and season; a data-analysis on four Dutch cohorts/ V.M. Raeven, S.M. Spoorenberg, W.G. Boersma et al. // *BMC Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16. – P. 299.
201. Raj, G. Monoclonal antibodies against infectious microbes: so long and too little! / G. Raj, R. Priyadarshini, S. Murugesan et al. // *Infectious Disorders – Drug Targets*. – 2020. – Vol. 21, №1. – P. 4-27.
202. Rajendar, B. Methyl pentose (6-deoxy hexose) content in the polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 4, 5 and 12F: Incorrect sugar composition specification in WHO TRS977 / B. Rajendar, R.V. Matur // *Vaccine*. – 2017. – Vol. 35, №40. – P. 5309.
203. Ramirez, J.A. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality / J.A. Ramirez, T.L. Wiemken, P. Peyrani et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 65, №11. – P. 1806-1812.

204. Redondo, E. Vaccination against community acquired pneumonia in adult patients. A position paper by Neumoexpertos en Prevención / E. Redondo, I. Rivero, D.A. Vargas et al. // *Semergen*. – 2016. – Vol. 42, №7. – P. 464-475.
205. Rivero-Calle, I. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project) / I. Rivero-Calle, J. Pardo-Seco, P. Aldaz et al. // *BMC Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16, №1. – P. 645.
206. Robinson, C.L. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger – United States, 2018 / C.L. Robinson, J.R. Romero, A. Kempe et al. // *The Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2018. – Vol. 67, №5. – P. 156-157.
207. Rosanova, M.T. Efficacy and safety of ceftaroline: systematic review and meta-analysis /M.T. Rosanova, P.S. Aguilar, N. Sberna // *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. – 2018. – Vol. 2, №6. – P. 2049936118808655.
208. Sader, H.S. Evaluation of the Revised Ceftaroline Disk Diffusion Breakpoints When Testing a Challenge Collection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates / H.S. Sader, P.R. Rhomberg, T.B. Doyle et al. // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2018. – Vol. 56, №12. – P. e00777-18.
209. Sakata, H. The change of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from pediatric patients at Asahikawa Kosei Hospital between 2011 and 2015 / H. Sakata // *Japanese Journal of Antibiotics*. – 2016. – Vol. 69, №6. – P. 367-372
210. Saksena, R. Fatal pulmonary infection by trimethoprim-sulfamethoxazole resistant *Nocardia otitidiscaviarum*: report of two cases and review / R. Saksena, D. Rynga, S. Rajan et al. // *Journal of Infection in Developing Countries*. – 2020. – Vol. 14, №2. – P. 214-222.

211. Sawaya, R.D. Comparing febrile children presenting on and off antibiotics to the emergency department: a retrospective cohort study / R.D. Sawaya, T. El Zahran, S. Mrad et al. // *BMC Pediatrics*. – 2020. – Vol. 20, №1. – P. 117.
212. Sehmi, S.K. Antibacterial Surfaces with Activity against Antimicrobial Resistant Bacterial Pathogens and Endospores / S.K. Sehmi, C. Lourenco, K. Alkhuder et al. // *ACS Infectious Diseases*. – 2020. – №5.
213. Sharma, L. Mechanisms of Epithelial Immunity Evasion by Respiratory Bacterial Pathogens / L. Sharma, J. Feng, C.J. Britto et al. // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 91.
214. Siemieniuk, R.A. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis / R.A. Siemieniuk, M.O. Meade, P. Alonso-Coello et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 163, №7. – P. 519-528.
215. Skinner, E.H. The IMPROVE-GAP Trial aiming to improve evidence-based management of community-acquired pneumonia: study protocol for a stepped-wedge randomised controlled trial / E.H. Skinner, M. Lloyd, E. Janus et al. // *Trials*. – 2018. – Vol. 19, №1. – P. 88.
216. Sojka, P.A. Acute human orthopneumovirus infection in a captive white-handed gibbon / P.A. Sojka, C.L. Ploog, M.M. Garner et al. // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. – 2020. – Vol. 32, №3. – P. 450-453.
217. Stets, R. Omadacycline for Community-Acquired Bacterial Pneumonia / R. Stets, M. Popescu, J.R. Gonong et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380, №6. – P. 517-527.
218. Sukumaran, L. Safety of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis and Influenza Vaccinations in Pregnancy / L. Sukumaran, N.L. McCarthy, E.O. Kharbanda et al. // *Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 126, №5. – P. 1069-74.

219. Swamy, G.K. Vaccinations for pregnant women / G.K. Swamy, R.P. Heine // *Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 125, №1. – P. 212-226.
220. Sweeney, J. ATS, IDSA Update Community-Acquired Pneumonia Guideline / J. Sweeney // *Pharmacy Today*. – 2019. – Vol. 25, №12. – P. 2.
221. Talbot, H.K. Influenza in Older Adults / H.K. Talbot // *Infectious Disease Clinics of North America*. – 2017. – Vol. 31, №4. – P. 757-766.
222. Tao, R.J. Viral infection in community acquired pneumonia patients with fever: a prospective observational study / R.J. Tao, X.L. Luo, W. Xu et al. // *Journal of Thoracic Disease*. – 2018. – Vol. 10, №7. – P. 4387-4395.
223. Tapia, M.D. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial / M.D. Tapia, S.O. Sow, B. Tamboura et al. // *Lancet Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16, №9. – P. 1026-1035.
224. Thapaliya, D. Prevalence and Characterization of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* on Public Recreational Beaches in Northeast Ohio / D. Thapaliya, E.J. Hellwig, J. Kadariya et al. // *Geohealth*. – 2017. – Vol. 1, №10. – P. 320-332.
225. Theuretzbacher, U. Critical analysis of antibacterial agents in clinical development / U. Theuretzbacher, K. Bush, S. Harbarth et al. // *Nature Reviews Microbiology*. – 2020. – Vol. 18, №5. – P. 286-298
226. TM, Jr. SOLITAIRE-IV: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous-to-Oral Solithromycin to Intravenous-to-Oral Moxifloxacin for Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia / Jr. TM, B. Rewerska, V. Vucinic-Mihailovic et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 63, №8. – P. 1007-1016.

227. Torres-García, M. Healthcare-Associated Pneumonia: Don't Forget About Respiratory Viruses! / M. Torres-García, B.B. Pérez Méndez, J.L. Sánchez Huerta et al. // *Frontiers in Pediatrics*. – 2019. – Vol. 7. – P. 168.
228. Ushanov, S.V. Estimation of the Frocini criteria and omega square criteria statistics by the statistical tests method for a mixture of normal distributions / S.V. Ushanov, D.A. Ogurtsov // *Siberian journal of science and technology*. – 2019. – №1.
229. Uyeki, T.M. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza / T.M. Uyeki, H.H. Bernstein, J.S. Bradley et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2018. – №68. – P. e1–e47.
230. van den Broek, A.K. The appropriateness of antimicrobial use in the outpatient clinics of three hospitals in the Netherlands / A.K. van den Broek, R.M. van Hest, K.D. Lettinga et al. // *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. – 2020. – Vol. 9, №1. – P. 40.
231. Voelker, R. New Antibiotic for Community-Acquired Pneumonia / R. Voelker // *JAMA*. – 2019. – Vol. 322, №13. – P. 1246.
232. Waites, K.B. *Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and Beyond / K.B. Waites, L. Xiao, Y. Liu et al. // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2017. – Vol. 30, №3. – P. 747–809.
233. Walter, J. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012 / J. Walter, S. Haller, C. Quintenet al. // *Eurosurveillance*. – 2018. – Vol. 23, №32. – P. 1700843.
234. Wan, K. A quality assessment of evidence-based guidelines for the prevention and management of ventilator-associated pneumonia: a systematic

- review / K. Wan, H. Liang, G. Yan et al. // *Journal of Thoracic Disease*. – 2019. – Vol. 11, №7. – P. 2795–2807.
235. Wang, C. A novel coronavirus outbreak of global health concern / C. Wang, P.W. Horby, F.G. Hayden et al. // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10223. – P. 470-473.
236. Wattal, C. Correction to: Pediatric Blood Cultures and Antibiotic Resistance: An Overview / C. Wattal, N. Goel // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 87, №6. – P. 486.
237. Weinberger, M. Does a Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia in a Child Always Require Antibiotics? / M. Weinberger // *JAMA Pediatrics*. – 2019. – Vol. 173, №8. – P. 797.
238. Weishaupt, R. Antibacterial, Cytocompatible, Sustainably Sourced: Cellulose Membranes with Bifunctional Peptides for Advanced Wound Dressings / R. Weishaupt, J.N. Zünd, L. Heuberger et al. // *Advanced Healthcare Materials*. – 2020. – Vol. 11. – P. e1901850.
239. WG. K. Mikasa. JAID/JSC Guidelines for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases: The Japanese Association for Infectious Diseases / WG. K. Mikasa, N. Aoki, Y. Aoki et al. // *Japanese Society of Chemotherapy – The JAID/JSC Guide to Clinical Management of Infectious Disease/Guideline-preparing Committee Respiratory Infectious Disease Journal of Infection and Chemotherapy*– 2016. – Vol. 22, №7. – P. S1-S65.
240. WHO. Japanese Encephalitis Vaccines: WHO position paper, February 2015 – Recommendations // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34, №3. – P. 302-303.
241. Wicha, W.W. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of lefamulin in a neutropenic murine pneumonia model with *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* / W.W. Wicha, D.B. Strickmann, S. Paukner // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2019. – №74. – P. 11-18.

242. Wiersinga, W.J. 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) / W.J. Wiersinga, M.J. Bonten, W.G. Boersma et al. // *The Netherlands Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 76, №1. – P. 1-13.
243. Wilson, R.J. Understanding factors influencing vaccination acceptance during pregnancy globally: A literature review / R.J. Wilson, P. Paterson, C. Jarrett et al. // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, №47. – P. 6420-9.
244. Winter, K. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants / K. Winter, J.D. Cherry, K. Harriman // *Clinical Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 64, №1. – P. 9-14.
245. Xu, H. eGFR and the Risk of Community-Acquired Infections / H. Xu, A. Gasparini, J. Ishigami et al. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2017. – Vol. 12, №9. – P. 1399-1408.
246. Yamauchi, Y. Comparison of clinical characteristics and outcomes between aspiration pneumonia and community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Y. Yamauchi, H. Yasunaga, H. Matsui et al. // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2015. – №15. – P. 69.
247. Yamazaki, T. Epidemiology of Mycoplasma pneumoniae Infections in Japan and Therapeutic Strategies for Macrolide-Resistant M. pneumoniae / T. Yamazaki, T. Kenri // *Frontiers in Microbiology*. – 2016. – №7. – P. 693.
248. Yan, Y.H. Principles and current strategies targeting metallo-β-lactamase mediated antibacterial resistance / Y.H. Yan, G. Li, G.B. Li // *Medicinal Research Reviews*. – 2020. – Vol. 40, №5. – P. 1558-1592.
249. Yin, J. Mechanisms of bactericidal action and resistance of polymyxins for Gram-positive bacteria / J. Yin, Q. Meng, D. Cheng et al. // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2020. – Vol. 104, №9. – P. 3771-3780.

250. York, J.A. When are combinations of antibiotics clinically useful? / J.A. York, M. Varadarajan, G. Barlow // *British Journal of Hospital Medicine*. – 2020. – Vol. 81, №2. – P. 1-9.
251. Yoshida, K. Efficacy and safety of moxifloxacin for community-acquired bacterial pneumonia based on pharmacokinetic analysis / K. Yoshida, N. Okimoto, M. Kishimoto et al. // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2011. – Vol. 17, №5. – P. 678-85.
252. Zhang, C. Black phosphorus for fighting antibiotic-resistant bacteria: What is known and what is missing / C. Zhang, Y. Wang, J. Ma et al. // *Science of the Total Environment*. – 2020. – №:137740.

Приложение А. Анкета

Дата:

Ваша специальность:

Категория:

Возраст:

Стаж:

Таблица А.1 – Вопросы анкеты (опросника) с указанием правильных ответов

Номер вопроса	Вопросы и варианты ответов	Правильный ответ
1.	<p>Указать нормативные документы, которыми предпочтительно должен пользоваться врач при ведении больных с ВП:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. приказ; 2. стандарт; 3. руководство; 4. другое (вписать свои вариант ответа); 5. лечу исходя из личного практического опыта; 6. затрудняюсь ответить. 	<ul style="list-style-type: none"> • Индивидуально
2.	<p>Назвать основного(ых) возбудителя(ей) ВП:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. стафилококки: <i>S.aureus</i> и др.; 2. стрептококки: <i>S.pyogenes</i>, <i>S.haemoliticus</i>; 3. стрептококки: <i>S.pneumoniae</i>; 4. энтеробактерии; 5. гемофильная палочка; 6. вирусы, грибы; 7. атипичные микроорганизмы; 8. другое: _____; 9. затрудняюсь ответить. 	<ul style="list-style-type: none"> • стрептококки: <i>S.pneumoniae</i>

Продолжение Таблицы А.1

3.	<p>Выбрать высокоэффективные методы профилактики ВП:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. закаливание; 2. гомеопатическая терапия; 3. иммуномодулирующая терапия; 4. вакцинация пневмококковой и противогриппозной вакцинами; 5. затрудняюсь ответить. 	<ul style="list-style-type: none"> • вакцинация пневмококковой и противогриппозной вакцинами
4.	<p>Выбрать основной диагностический признак при осмотре пациента с ВП:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. синдром воспаления; 2. синдром интоксикации; 3. синдром уплотнения легочной ткани; 4. одышка, кашель, хрипы в легких; 5. гипертермия, лейкоцитоз; 6. затрудняюсь ответить. 	<ul style="list-style-type: none"> • синдром уплотнения легочной ткани
5.	<p>Указать диагностический минимум параклинического обследования пациента с ВП:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. рентгенография в 1 проекции; 2. рентгенография в 2-х проекциях; 3. общеклиническая биохимия крови; 4. ОАК; 5. клинический анализ мокроты; 6. микробиологический анализ мокроты; 7. затрудняюсь ответить. 	<ul style="list-style-type: none"> • рентгенография в 2-х проекциях • ОАК

Продолжение Таблицы А.1

6.	<p>Определить, какие параметры делают диагноз пневмонии «неточным/неопределенным»:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. отсутствие температуры и лейкоцитоза; 2. отсутствие рентгенологического исследования; 3. отсутствие синдрома уплотненной легочной ткани; 4. отсутствие кашля, хрипов в легких; 5. затрудняюсь ответить. 	<ul style="list-style-type: none"> • отсутствие рентгенологического исследования
7.	<p>Указать срок проведения повторного рентгенологического исследования при положительной динамике лечения ВП:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. через 7-10 дней; 2. через 10-14 дней; 3. не ранее чем через 14 дней; 4. не нужно вовсе; 5. затрудняюсь ответить. 	<ul style="list-style-type: none"> • не ранее чем через 14 дней
8.	<p>Выбрать причины задержки начала антимикробной терапии при ВП:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. отсутствие рентгенологического исследования; 2. отсутствие данных микробиологического исследования; 3. отсутствие данных ОАК; 4. не бывает оснований для задержки в начале АМТ при подтвержденном диагнозе; 5. затрудняюсь ответить. 	<ul style="list-style-type: none"> • не бывает оснований для задержки в начале АМТ при подтвержденном диагнозе

Продолжение Таблицы А.1

9.	<p>Указать основной критерий для окончания антимикробной терапии:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. рентгенологическая и лабораторная (L-цитоз, СОЭ) динамика; 2. стойкая нормализация температуры тела при положительной клинике; 3. положительные изменения при аускультации и перкуссии; 4. затрудняюсь ответить. 	<ul style="list-style-type: none"> • стойкая нормализация температуры тела при положительной клинике
10.	<p>Выбрать верное определение понятию «ступенчатой терапии» при лечении пневмонии:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. переход с одного антимикробного препарата (АМП) на другой; 2. переход с таблетированного АМП на парентеральный, при ухудшении состояния; 3. переход с парентерального АМП на таблетированный, при улучшении состояния; 4. затрудняюсь ответить. 	<ul style="list-style-type: none"> • переход с парентерального АМП на таблетированный, при улучшении состояния
11.	<p>Указать типовые ошибки в стартовой терапии нетяжелой ВП:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. применение ампиокса; 2. применение цiproфлоксацина; 3. применение цефазолина; 4. применение ампициллина внутрь; 5. применение респираторных фторхинолонов у пациентов без факторов риска; 6. затрудняюсь ответить. 	<ul style="list-style-type: none"> • применение ампиокса • применение цiproфлоксацина • применение цефазолина • применение ампициллина внутрь • применение респираторных фторхинолонов у пациентов без факторов риска

Продолжение Таблицы А.1

7.	Вписать в поле препарат/схему лечения нетяжелой ВП у пациента при отсутствии факторов риска и/или сопутствующих заболеваний, с указанием режима введения, кратности и дозы;	1 линия: амоксициллин 500-1000 мг 2-3 р/сут (30-70 мг/кг) 5-7 дней внутрь; альтернатива 2 линия: макролид (азитромицин 500 мг 1р/сут – 3дня, кларитромицин-ретард 500 мг 1р/сут 5-7 дней) внутрь
8.	Вписать в поле препарат/схему лечения нетяжелой ВП у пациента при наличии факторов риска и/или сопутствующих заболеваний, с указанием режима введения, кратности и дозы.	1 линия: амоксициллин/клавуланат 875 мг+125мг 2р/сут 5-7 дней внутрь или амоксициллин/сульбактам 875 мг+125мг 2р/сут 5-7 дней внутрь; 2 линия: респираторный фторхинолон (левофлоксацин 500 мг, моксифлоксацин 400 мг) 1р/сут 5-7 дней внутрь или цефдиторен 200-400 мг 2р/сут 5-7 дней внутрь.
14.	Отметить собственное отношение к пневмококковой вакцине: 1. Положительное, рекомендую по показаниям 2. Отрицательное, считаю это малоэффективным и/или небезопасным (отметить нужное) 3. Неопределенное (по разным причинам) 4. Никогда не слышал об этой вакцине 5. Другое _____	Индивидуально

Продолжение Таблицы А.1

15.	Указать присутствует ли необходимость проведения образовательных мероприятий по вопросам рационального лечения пневмоний.	<ul style="list-style-type: none">• Индивидуально
-----	---	---