

## 1.2. Адьювантная (неантимикробная) терапия внебольничной пневмонии

А.А. Зайцев

## 1.2. Adjuvant (not antimicrobial) treatment of community-acquired pneumonia

Andrey A. Zaitsev

Ведение больного с внебольничной пневмонией (ВП), как правило, не ограничивается назначением антимикробных препаратов и в клинической практике применяются ряд других (неантибактериальных) методов лечения. Среди лекарственных средств, относящихся к адьювантной терапии ВП, наибольший интерес представляют мукоактивные препараты, внутривенные иммуноглобулины, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ), статины, оксид азота (NO), системные глюкокортикостероиды (сГКС).

### Нестероидные противовоспалительные средства

При ВП с симптоматической целью практически всегда используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Важно, что в литературе можно встретить целый ряд свидетельств о противовоспалительном эффекте НПВП, которые рассматриваются рядом авторов как основание для включения НПВП в стандартные режимы противовоспалительной терапии при ВП. Однако крупных исследований, посвященных данному вопросу, не проводилось, и, учитывая тот факт, что для всех НПВП, включая парацетамол, характерен ряд серьезных нежелательных явлений, их применение при ВП не должно быть длительным и оправдано лишь для достижения жаропонижающего и анальгетического действия. Кроме того, с практической точки зрения, курсовые дозы НПВП могут дезориентировать врача в эффективности антимикробной терапии, которая в первую очередь основывается на клинических данных (наличие лихорадки).

Таким образом, назначение НПВП рекомендовано пациентам с гипертермией выше 38 °С, мышечными и суставными болями с жаропонижающей, болеутоляющей и противовоспалительной целью. Применение их длительным курсом нецелесообразно. Рекомендованы к применению парацетамол в дозировке 325–500 мг 3–4 раза в сутки (максимальная суточная доза – 1 500 мг), ибупрофен – 400 мг 3 раза в сутки (максимальная суточная доза – 1 200 мг), комбинированные лекарственные формы, содержащие парацетамол + ибупрофен, парацетамол и ибупрофен.

### Мукоактивные средства

Основными целями проводимой мукоактивной терапии при ВП являются разжижение и стимуляция выведения мокроты. Среди мукоактивных средств (мукокинетики, муколитики, мукорегуляторы и стимуляторы мукоцилиарного клиренса) наибольшее распространение в клинической практике ведения больных с ВП получили муколитические препараты. Из последних чаще всего применяются N-ацетилцистеин и амброксола гидрохлорид, так как эти средства доступны в лекарственных формах и для перорального, так и для парентерального и ингаляционного применения. Каких-либо исследований, свидетельствующих о преимуществах применения того или иного препарата при ВП, не проводилось.

Применение мукорегулятора **карбоцистеина** у больных с ВП наиболее оправдано в случае наличия клинических признаков сочетанного поражения легких и патологии со стороны верхних отделов респираторного тракта: мукоактивный эффект реализуется на всем протяжении респираторного тракта – в полости и придаточных пазухах носа, в верхних и нижних дыхательных путях. Кроме того, его назначение будет оправдано в случае длительно сохраняющегося продуктивного кашля при затяжном течении ВП.

Необходимо выделить наиболее широко применяющийся при ВП **N-ацетилцистеин** (НАС). Наличие различных лекарственных форм позволяет использовать этот препарат при тяжелой ВП, когда необходимо применять парентеральный или ингаляционный (через небулайзер) способ введения. По показаниям также может использоваться эндобронхиальное введение препарата. Кроме этого, НАС является мощным антиоксидантом, что нашло свое применение и при лечении больных с тяжелой ВП. Так, в российском исследовании госпитализированные пациенты с ВП дополнительно к стандартной антибактериальной терапии получали НАС внутривенно, капельно в дозировке 40 мг/кг в сутки в течение 7 дней. На фоне лечения у курящих пациентов с ВП регресс инфильтративных изменений в легких наблюдался в более ранние сроки по сравнению с контрольной группой.

В настоящее время внимание исследователей привлекло положительное действие НАС у больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). При его использовании отмечается сокращение времени пребывания пациента на искусственной вентиляции легких (ИВЛ); помимо этого, уменьшается вероятность развития синдрома полиорганной недостаточности. В российском исследовании использовались высокие дозы НАС (70 мг/кг) у больных с ОРДС, развившимся на фоне вирусной пневмонии. У лиц, получавших этот препарат, отмечено уменьшение длительности респираторной поддержки и времени пребывания в стационаре, в т. ч. отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), за счет более быстрого и значительного улучшения показателей оксигенации. Также наблюдалась тенденция к уменьшению числа случаев полиорганной недостаточности. Длительная терапия НАС в дозе 1 800 мг в сутки *per os* в течение 3 мес. у пациентов, выживших после ОРДС вирусной этиологии, приводит к более быстрому улучшению и восстановлению диффузионной способности легких.

Что касается применения при ВП  $\beta_2$ -агонистов и других бронхолитических препаратов, следует констатировать отсутствие исследований, в которых оценивалась бы роль таких лекарственных средств в качестве адьювантной терапии. С практической точки зрения можно отметить, что при отсутствии противопоказаний применение малых доз фенотерола + ипратропия бромида через небулайзер у больных с ВП может сопровождаться положительным влиянием на мукоцилиарный клиренс, однако четких показаний к применению данного метода в настоящее время нет.

### Нефармакологические методы воздействия на мукоцилиарный клиренс

**Искусственная перкуссионная вентиляция легких (ИПВЛ)** представляет собой гибридную форму ИВЛ. Данный метод респираторной терапии основан на подаче пациенту маленьких объемов воздуха («перкуссия») с высокой регулируемой частотой (60–400 циклов/мин) и управляемым уровнем давления через специальный открытый дыхательный контур. «Перкуссии» могут подаваться через маску, загубник, интубационную трубку и трахеостому. В настоящее время имеется несколько исследований, посвященных применению данного метода у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), муковисцидозом: отмечался положительный эффект в виде купирования ателектазов и повышения продукции мокроты. Исследований эффективности применения у пациентов с ВП не публиковалось, однако имеются интересные данные, полученные в проспективном мультицентровом исследовании, где перкуссионная вентиляция легких применялась у трахеостомированных пациентов: было показано улучшение газообмена и работы дыхательных мышц.

Другим методом является **методика высокочастотных колебаний (осцилляции) грудной стенки**, которые через грудную клетку передаются на дыхательные пути и проходящий по ним поток газа. Высокочастотные колебания создаются с помощью надувного жилета, который плотно облегает грудную клетку и соединен с воздушным компрессором. В российском исследовании изучалась эффективность такого воздействия у пациентов с ВП. Авторами отмечен более ранний регресс основных клинических признаков и симптомов заболевания при использовании данной методики.

Еще один перспективный метод — **виброакустическая терапия (ВАТ)**, сочетающая акустическое и вибрационное воздействие волнами высокой интенсивности, усиленных резонансным эффектом. ВАТ оказывает существенное положительное влияние на дренажную функцию дыхательных путей. Процедура выполняется на аппарате *Bark VibroLung (Bark Technology, Сингапур)*. Аппарат генерирует электрические сигналы, которые с помощью 2 виброакустических излучателей преобразуются в акустические волны высокой интенсивности. Излучатели прикладываются к поверхностям грудной клетки, и звуковые волны распространяются на легкие, вызывая колебания в структурах легочной паренхимы. Частота воздействующего сигнала постоянно изменяется, что обеспечивает ряд эффектов, включая резонанс. Акустические волны, распространяемые на стенки бронхов, вызывают их вибрацию, которая, в свою очередь, ослабляет контактное сцепление с бронхиальным секретом. Его эвакуацию ускоряют низкочастотные колебания давления в просвете бронхов. Кроме того, положительное давление в дыхательных путях, достаточное для поддержания коллабированных альвеол в расправленном состоянии, и вибрация структурных единиц паренхимы легких, вызванная акустическими волнами, способствуют рекрутменту альвеол и улучшению вентиляционно-перфузионного отношения.

### Ингаляционное применение оксида азота

В настоящее время перспективы использования ингаляций оксида азота (iNO) в респираторной медицине связаны с появлением новых устройств, таких как «Тианокс» (Российского федерального ядерный центр, Всероссийский НИИ экспериментальной физики, РФ), *LungFit (Beyond Air, США)* и *INOpulse (Pulse Technologies, США)*. Эти приборы позволяют проводить iNO в амбулаторных условиях, повышают доступность применения оксида азота, в т. ч. для длительной терапии. Пандемия COVID-19 сопровождалась неуклонным интересом к NO, в связи с чем было проведено достаточное количество исследований.

Так, известно, что при ОРДС iNO сопровождается снижением давления в легочных сосудах, селективной вазодилатацией легочного сосудистого русла и ведут к улучшению оксигенации. Однако

применение NO не сопровождалось снижением продолжительности пребывания пациентов на ИВЛ или снижением уровня смертности. При COVID-19 применение NO улучшает оксигенацию, но также не оказывает влияния на снижение смертности. Известно, что лучше всего на iNO лучше реагируют пациенты с дисфункцией правого желудочка, тяжелой гипоксемией и повышенными уровнями мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного сердечного тропонина. Также использование NO может быть более эффективным у больных с большим дыхательным объемом и высоким комплаенсом. В отношении ВП существуют несколько экспериментальных работ, которые на модели пневмонии у крыс показали, что iNO приводят к снижению бактериальной нагрузки.

Таким образом, потенциальные возможности применения NO в терапии тяжелой ВП являются высокими. Рекомендации по использованию метода следующие: подача газа осуществляется в инспираторный контур у пациентов с ИВЛ, наиболее оптимальной является синхронизация с инсuffляцией (высокопоточная оксигенотерапия) у спонтанно дышащих пациентов. Начальная доза NO – 5 ppm, средняя концентрация – 20–35 ppm; время ингаляции – от 2 до  $\geq 4,5$  ч. Необходимо контролировать уровень метгемоглобина в крови и содержание NO<sub>2</sub> в выдыхаемом воздухе.

### Ингаляции гелиево-кислородной смесью

Использование ингаляций смеси гелия с кислородом может улучшать распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях как при спонтанном дыхании, так и при заполнении дыхательного контура во время ИВЛ. В одном из исследований была изучена возможность применения гелия с кислородом в качестве носителей аэрозольных частиц антибиотика цефтазидима при экспериментальной пневмонии. Оказалось, что такой способ введения антибиотика (цефтазидима) характеризуется увеличением его внутрилегочной концентрации по сравнению с его парентеральным введением. В российском исследовании изучалась эффективность применения курса ингаляций подогреваемой кислородно-гелиевой смеси (термогелиокса) в комплексном лечении больных внебольничной пневмонией. Оказалось, что термогелиокс способствует восстановлению бронхиальной проходимости (мукоактивный эффект), улучшает легочное кровообращение, вентиляцию.

В настоящее время роль гелиево-кислородной смеси в ведении больных с ВП остается неопределенной и необходимы дальнейшие исследования.

### Бронхологическая санация

Восстановление дренажной функции – одна из важнейших задач патогенетической терапии при пневмониях. Обтурация бронхов, дренирующих пораженные сегменты (частично или полностью), слизисто-гнойной пробкой является нередкой ситуацией,

обуславливающей неэффективность терапии и затяжное течение заболевания впоследствии. Поэтому при наличии показаний (обтурация дыхательных путей вязким гнойным секретом, ателектаз легкого, необходимость получения материала для микробиологического исследования, санация дыхательных путей у пациентов на ИВЛ, необходимость дифференциальной диагностики со специфическим, неопластическим и другими процессами) с санационной и диагностической целью у больных с ВП используется фибробронхоскопия, а при необходимости может быть применено эндобронхиальное введение НАС. Как-правило, одна или несколько санационных эндобронхиальных манипуляций, применяемых по показаниям, позволяют ускорить разрешение пневмонического процесса. Полученный при бронхоскопии материал («защищенная» браш-биопсия, бронхоальвеолярный лаваж) необходимо в обязательном порядке отправить на микробиологическое исследование, бактериоскопию с окраской по Граму, выполнить исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на микобактерии туберкулеза. При необходимости выполняется исследование методом ПЦР на респираторные вирусы, аспергиллы и пр., цитологическое и гистологическое исследования.

### Заместительная терапия иммуноглобулинами

Использование иммуноглобулинов (Ig) в лечении тяжелых бактериальных инфекций, протекающих с сепсисом, патогенетически оправдано ввиду целого ряда положительных эффектов, доказанных в рамках авторитетных исследований. В их числе нейтрализация бактериальных токсинов и ряда других компонентов клеточной стенки, повышение клиренса липополисахаридов, опсонизация бактерий, способствующая их фагоцитозу и ускорению процесса антиген-презентации, снижение бактериальной колонизации, ограничение митогенной способности бактерий, ослабление воспалительного ответа за счет снижения секреции провоспалительных медиаторов и связывания циркулирующих цитокинов, восстановление реактивности клеток при феномене «иммунного паралича».

В ряде исследований применение поликлональных Ig у больных с сепсисом демонстрирует снижение относительного риска смерти по сравнению с плацебо. При этом более высокая эффективность выявлена для препаратов, обогащенных IgM. В то же время, по мнению экспертов, будет преждевременным однозначно рекомендовать применение внутривенных Ig пациентам с тяжелой ВП, осложненной сепсисом. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования по выделению групп пациентов, в которых назначение Ig способно оказать наиболее значимый эффект.

Таким образом, рутинное применение внутривенных Ig у пациентов с тяжелой ВП, осложненной сепсисом, нецелесообразно ввиду ограниченной до-

казательной базы и гетерогенности исследуемой популяции больных. В качестве подходов для скрининга и выделения пациентов с наиболее высокой ожидаемой пользой от назначения Ig следует использовать шкалы тяжести общего состояния, тяжести органных расстройств, детекцию в крови эндотоксина.

В отношении применения с целью иммунокоррекции различных иммуномодуляторов (левамизол, продигозан, тималин, циклоферон, полиоксидоний и пр.) стоит отметить, что эти препараты в рамках плацебо-контролируемых клинических исследований не изучались, что делает нецелесообразным их использование при ВП.

### Иммуностимуляция

Эффективность иммунного ответа при пневмонии зависит от активации и привлечения в очаг воспаления лейкоцитов, в первую очередь мононуклеарных фагоцитов. При тяжелой пневмонии у ряда пациентов через несколько дней или недель может развиваться патологическое состояние, которое характеризуется пониженной иммунологической реактивностью, что сопровождается ухудшением состояния пациента, затяжным течением заболевания. Как правило, речь идет о снижении активности естественных киллерных клеток, Т-супрессоров, Т-хелперов и фагоцитарной функции нейтрофилов. В настоящее время проведено достаточное количество исследований, в которых изучались иммунологические нарушения при тяжелых бактериальных процессах. Среди всех иммуномодулирующих препаратов наибольшие перспективы связаны с применением гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов (ГКСФ и ГМ-КСФ). Установлено, что назначение ГКСФ в дозе 300 мкг в сутки (в течение 10 дней) приводит к 3-кратному росту уровня лейкоцитов в периферической крови, ускорению рентгенологического разрешения пневмонии, уменьшению частоты осложнений (эмпиемы плевры, ОРДС, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови). В то же время эксперты склоняются к мнению, что рутинное использование ГКСФ и ГМКСФ на основании клинических критериев сепсиса нецелесообразно.

Для успешного выбора кандидатов к проведению иммуностимуляции необходимо понимание фенотипа воспалительного ответа. На данный момент мы не располагаем необходимыми фундаментальными знаниями и диагностическими критериями, раскрывающими особенности ответа макроорганизма на инфекцию, и, следовательно, не можем надлежащим образом индивидуализировать иммунотерапию у постели больного. Применение каких-либо иных средств, относящихся к группе иммуномодуляторов, при ВП не рекомендовано.

### Глюкокортикостероиды

До настоящего времени использование сГКС при ВП является предметом жарких дискуссий.

Так, несмотря на отсутствие доказательств явной клинической пользы от применения таких препаратов, в клинической практике их нередко назначают при тяжелой ВП. Одно из исследований с участием 3 257 пациентов, проводившееся в 1997–2008 гг., продемонстрировало, что сГКС были назначены 260 больным (8%) в средней дозе 36 мг в сутки. Средний возраст пациентов, получавших ГКС, составил 74 года (в контрольной группе – 65 лет); у них достоверно чаще наблюдалось тяжелое течение пневмонии и имелись сопутствующие заболевания, такие как ХОБЛ и сердечная недостаточность. Результаты показали, что в группах не различались уровень летальности и время достижения клинической стабильности, однако среди пациентов, которым назначали сГКС, пребывание в стационаре было более длительным, по сравнению с контролем.

В обзоре *I. Siempos* (2008) отмечено, что применение ГКС у пациентов с тяжелой пневмонией было ассоциировано со снижением смертности по сравнению с плацебо, что послужило основанием для проведения дальнейших исследований. В их числе стоит упомянуть 2 наиболее известные публикации, в которых было продемонстрировано, что использование ГКС у пациентов с тяжелой ВП приближает срок достижения клинической стабильности и сокращает длительность пребывания в стационаре. В последующем метаанализе были суммированы данные по использованию ГКС в лечении ВП. Результаты подтвердили, что применение ГКС уменьшает время до достижения пациентом стабильного состояния, сокращает длительность пребывания в стационаре, снижает вероятность развития ОРДС и уменьшает необходимость в проведении ИВЛ. На фоне применения ГКС возможно развитие клинически незначимой гипергликемии. Однако во включенных в анализ исследованиях значительно варьировались используемые препараты (применялся как преднизолон, так и гидрокортизон, метилпреднизолон, дексаметазон), режимы их дозирования и длительность применения (от однократного введения до 9 дней). В настоящее время опубликованы результаты исследования, включившего 800 пациентов с тяжелой ВП, где было показано, что пациенты, получавшие терапию гидрокортизоном, имели более низкий риск смерти по сравнению с плацебо.

Однако в различных национальных документах по ведению больных с ВП отмечается сдержанное отношение к применению ГКС. Так, в рекомендациях Американского торакального общества отмечено, что больные с тяжелой ВП и гипотензией, нуждающиеся в восполнении объема жидкости, должны быть обследованы на предмет скрытой надпочечниковой недостаточности и назначение ГКС целесообразно у пациентов с тяжелой ВП при доказанном дефиците кортизола. В рекомендациях Европейского респираторного общества применение ГКС не рекомендовано за исключением случаев септического шока.

Учитывая вышеизложенное, целесообразность назначения ГКС может рассматриваться, в первую очередь, при тяжелой ВП, осложненной септическим шоком (СШ). Показаниями для назначения ГКС являются: длительность СШ < 1 суток, рефрактерный СШ или необходимость использования норадrenalина в дозе > 0,5 мкг/кг/мин. Препаратом выбора является гидрокортизон в дозе 200–300 мг в сутки, длительность его применения не должна превышать 7 дней. Рекомендуемый режим – инфузионный путь введения со скоростью 10 мг/ч после нагрузочной дозы 100 мг. Через 2 дня необходимо оценить эффект от включения ГКС в схему терапии тяжелой ВП; длительность применения не должна превышать 7 дней.

В нескольких исследованиях было показано, что терапия ГКС приводила к значимому снижению маркеров системного воспаления (провоспалительных цитокинов и/или С-реактивного белка), снижению длительности ИВЛ и возможному снижению больничной летальности у пациентов с тяжелым и среднетяжелым ОРДС вследствие внебольничной пневмонии и/или СШ. В подавляющем числе исследований ГКС назначались при ОРДС ранней стадии. По сравнению с поздним началом терапии (> 7 суток), раннее начало лечения метилпреднизолоном (< 72 ч) продемонстрировало ответ на меньшие дозы (1 мг/кг в сутки при раннем ОРДС по сравнению с 2 мг/кг в сутки при позднем ОРДС) в виде уменьшения длительности ИВЛ и продолжительности лечения в ОРИТ. В последующих рандомизированных контролируемых исследованиях терапия метилпреднизолоном в первые 7 суток ОРДС сопровождалась улучшением выживаемости и снижением длительности ИВЛ. Терапия ГКС не повышала риск развития полинейромиопатии критических состояний, нозокомиальных инфекций и кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного. Отмеченная авторами транзиторная (< 36 ч с начала терапии) гипергликемия не сопровождалась развитием осложнений.

Итак, пациентам с ранним ОРДС (первые 7 суток), развившимся вследствие ВП и/или СШ, рекомендованы малые дозы ГКС для уменьшения системного воспаления, снижения летальности и уменьшения длительности респираторной поддержки: гидрокортизон в дозе 200–300 мг в сутки в сочетании с флудрокортизоном в течение 7 дней, или малые дозы метилпреднизолона (1 мг/кг в сутки) в течение 7 дней, или дексаметазона (20 мг в сутки) внутривенно однократно в первые 5 дней с последующим снижением дозы до 10 мг в сутки однократно с 6-го по 10-й день.

### Антикоагулянты

При тяжелой ВП повышается риск системной тромбоэмболии. С целью профилактики на весь период ограниченной двигательной активности (постельного режима) рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина в профилактических дозах. На-

значение парентеральных антикоагулянтов показано всем пациентам с тяжелой ВП.

### Антисекреторные препараты

Всем пациентам с тяжелой ВП показано назначение антисекреторных препаратов (ингибиторов протонной помпы, H<sub>2</sub>-блокаторы) для профилактики «стрессовых» язв.

### Статины

По данным ряда исследований, при применении статинов помимо основного действия наблюдаются дополнительные противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты. Статины снижают провоспалительный потенциал лейкоцитов, ограничивая либерацию цитокинов, хемокинов и других реактантов острой фазы воспаления. Возможности использования таких препаратов при ВП изучались в 7 исследованиях, при этом в 5 из них показано снижение летальности в группе статинов. Однако доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное использование статинов при ВП, в настоящее время недостаточно. Кроме того, пневмония не является официально зарегистрированным показанием для применения данной группы лекарственных средств. Таким образом, при ВП не рекомендуется назначение статинов как препаратов с противовоспалительной активностью.

### Селен

В ряде исследований было показано, что у пациентов в критическом состоянии, находящихся в ОРИТ, наблюдается снижение концентрации селена в плазме крови. У больных с низкой концентрацией селена чаще развиваются нозокомиальная пневмония и полиорганная недостаточность. При этом отмечается, что низкая концентрация уровня селена у пациентов с сепсисом, коррелирует со степенью тяжестью пациентов. В российском исследовании, включившем 114 пациентов с ВП, было показано, что в 84,2% отмечается различной степени выраженности недостаточность селена. В этом же протоколе изучалось применение селенсодержащей биологически активной добавки, применявшейся у больных ВП от 14 до 24 дней в дозе 90 мкг в сутки. Оказалось, что такая терапия характеризуется более ранними сроками разрешения пневмонии (в среднем на 2 суток). В метаанализе, включившем 9 исследований ( $n = 792$ ), применение парентерального селена у пациентов с сепсисом характеризовалось снижением риска летального исхода по сравнению с плацебо. В другом исследовании применение высоких доз селена не привело к снижению риска летального исхода, но сопровождалось повышением активности глутатионпероксидазы и характеризовалось снижением риска возникновения вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Таким образом, имеются определенные перспективы применения селена у больных с сепсисом, одна-

ко необходимы дальнейшие исследования для определения его роли в адьювантной терапии ВП. Кроме того, в настоящее время практическое использование парентерального селена ограничено в связи с отсутствием данной лекарственной формы в РФ.

### Антигистаминные препараты

Отсутствуют данные о положительном влиянии антигистаминных препаратов на течение ВП. Применение антигистаминных препаратов 1-го поколения (дифенгидрамина, клемастина, хлоропирамина, прометазина и др.) способствует подавлению кашля и может приводить к увеличению вязкости мокроты. Также следует знать, что применение антигистаминных препаратов не предотвращает развития аллергических реакций при использовании антибиотиков.

### Литература

1. Авдеев С.Н., Батын С.З., Мержоева З.М., с соавт. Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2010. – № 5. – С. 3–11.
2. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Баймаканова Г.Е., с соавт. Годичное наблюдение за больными, перенесшими острое повреждение легких / острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом гриппа А / H1N1 // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 58–66.
3. Белевский А.С. Современные возможности адьювантной терапии внебольничной пневмонии // Фарматека. – 2013. – № 6 (259). – С. 49–52.
4. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей / Москва, 2015.
5. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония. РМЖ. 2009. Т. 17. № 5. С. 361–367.
6. Иванов В.В., Харитонов М.А., Журкин М.А., с соавт. Применение вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку при внебольничной пневмонии // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 3 (51). – С. 72–77.
7. Красновский А. Л., Григорьев С. П., Золкина И. В., Алехин А. И., Потапов В. Н. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией // Клиническая медицина. – 2013. – № 5 (91). – С. 38–41.
8. Семаш Н.А., Тюрин И.Е., Белевский А.С., Вязьменова Н.И. Высокие дозы N-ацетилцистеина при внебольничной пневмонии // Лечебное дело. – 2012. – №2. – С. 81–86.
9. Смоленов И.В., Алексеева Я.Г., Смирнов Н.А. Роль неантибактериальных лекарственных средств в лечении пневмонии. // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. – 2002. – № 3. – С. 233–238.
10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., с соавт. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // М.: М-Вести – 2014. – 92 с.
11. Alejandria M., Lansang M., Dans L., Mantaring J. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – 16 (9). – CD001090.
12. Alhazzani W., Jacobi J., Sindi A., et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Crit Care Med. – 2013. – 41(6). – P. 1555–64.
13. Blum C., Nigro N., Briel M., et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. – 2015. – 385. – P. 1511–1518.
14. Chelkeba L., Ahmadi A., Abdollahi M., Najafi A., et al. The effect of parenteral selenium on outcomes of mechanically ventilated patients following sepsis: a prospective randomized clinical trial // Ann Intensive Care. – 2015. – 5(1). – 29.
15. Feldman C, Anderson R. Corticosteroids in the adjunctive therapy of community-acquired pneumonia: an appraisal of recent meta-analyses of clinical trials. J Thorac Dis. 2016. – 8(3). – E162–E171.
16. Hunt J., Bronicki R., Anas N. Role of Inhaled Nitric Oxide in the Management of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome // Front Pediatr. – 2016. – 2 (4). – 74.
17. Jean D, Maitre B, Tankovic J et al. Beneficial effects of nitric oxide inhalation on pulmonary bacterial clearance // Crit Care Med. – 2002. – 30. – 442–7.
18. Kong Z., Wang F., Ji S., Deng X., Xia Z. Selenium supplementation for sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Emerg Med. 2013. – 31(8). – 1170–5.
19. Laurent T., Markert M., Feihl F. et al. Oxidant-antioxidant balance in granulocytes during ARDS. Effect of N-acetylcysteine // Chest. – 1996. – № 1 (109). – P. 163–166.
20. Lissner R., Struff W., Autenrieth I., et al. Efficacy and potential clinical applications of Pentaglobin, and IgM enriched immunoglobulin concentrate suitable for intravenous infusion // Eur J Surg. – 1999. – 584. – P. 17–25.
21. Mandell L., Wunderink R., Anzueto A., et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2): S27–72.
22. Nelson S., Farkas S., Fotheringham N., et al. Filgrastim in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia (CAP) // Am J Respir Crit Care Med. – 1996. – 153. – P535.
23. Polverino E., Cillóniz C., Dambra P., et al. Systemic corticosteroids for Community Acquired Pneumonia: reasons for use and lack of benefit on outcome // Respirology 2013. – 18(2). – C.263–71.

24. Siemieniuk R., Meade M., Alonso-Coello P., et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med.* – 2015. – 163. – P. 519–528.
25. Siempos I., Vardakas K., Kopterides P., Falagas M. Adjunctive therapies for community acquired pneumonia: a systematic review // *J Antimicrob Chemother* 2008. – 62. – P. 661–68.
26. Siobal M., Hess D. Are inhaled vasodilators useful in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? // *Respir Care.* – 2010. – 55(2). – P. 144–57.
27. Tonnellier M., Ferrari F., Goldstein I., et al. Intravenous versus nebulized ceftazidime in ventilated piglets with and without experimental bronchopneumonia: comparative effects of helium and nitrogen // *Anesthesiology* 2005. – 102. – P. 995–1000.
28. Torres A, Sibila O, Ferrer M, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial // *JAMA.* – 2015. – 313. – P. 677–686.
29. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17 Suppl 6: E1–59.
30. Ichinose F., Roberts Jr J.D., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation.* 2004; 109(25): 3106–11. doi: 10.1161/01.CIR.0000134595.80170.62.
31. Steudel W., Hurford W.E., Zapol W.M., et al. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology.* 1999; 91(4): 1090–. doi: 10.1097/00000542-199910000-00030.
32. Taylor R.W., Zimmerman J.L., Dellinger R.P., et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291(13): 1603–9. doi: 10.1001/jama.291.13.1603.
33. Gebistorf F., Karam O., Wetterslev J., et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(6). doi: 10.1002/14651858.CD002787.
34. Prakash A., Kaur S., Kaur C., et al. Efficacy and safety of inhaled nitric oxide in the treatment of severe/critical COVID-19 patients: A systematic review. *Indian J Pharmacol.* 2021; 53(3): 236. doi: 10.4103/ijp.ijp\_382\_21.
35. Beitler J.R., Thompson B.T., Baron R.M., et al. Advancing precision medicine for acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00157-0.
36. Tavazzi G., Pozzi M., Mongodi S., et al. Inhaled nitric oxide in patients admitted to intensive care unit with COVID-19 pneumonia. *Crit Care.* 2020; 24(1): 1–2. doi: 10.1186/s13054-020-03222-9.
37. DeGrado J.R., Szumita P.M., Schuler B.R., et al. Evaluation of the efficacy and safety of inhaled epoprostenol and inhaled nitric oxide for refractory hypoxemia in patients with coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020; 2(10). doi: 10.1097/CCE.0000000000000259.
38. Yilmaz S., Daglioglu K., Yildizdas D., et al. The effectiveness of heliox in acute respiratory distress syndrome // *Ann Thorac Med.* – 2013. – 8 (1). – 46–52.
39. Dequin, P., Meziani F., Quenot J., et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* 2023; 388: 1931–1941.

### Информация об авторе

**Зайцев Андрей Алексеевич** — д. м. н., профессор; главный пульмонолог Министерства обороны РФ; главный пульмонолог ФКГУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ; зав. кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» Министерства образования и науки РФ; заслуженный врач РФ; тел.: (499) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)