

УДК: 616-085: 615.035.1: 615.035.4

# Польза или вред системных кортикостероидов при внебольничной пневмонии у взрослых: обобщение обзоров

©2020. Н.В. Ефимов<sup>1</sup>, Р.Ф. Сайфуллин<sup>2</sup>, В.Б. Шуньков<sup>1</sup><sup>1</sup> Клиническая больница «РЖД-Медицина», Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

\* e-mail: nvef@rambler.ru

Поступила в редакцию 01.12.2020 г.

После доработки 23.12.2020 г.

Принята к публикации 24.12.2020 г.

Проблема снижения летальности пациентов с внебольничной пневмонией остается крайне важной, несмотря на успехи в разработке антибиотиков. Имеется определенный консенсус по вопросам этиологического лечения типичных и атипичных вариантов заболевания. Однако эффективность кортикостероидов в качестве средства патогенетической терапии на протяжении многих лет остается предметом дискуссии, вопреки большому количеству проведенных исследований и нескольким десяткам их обзоров.

Целью нашего исследования является обобщение ряда систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний для оценки доказательств влияния адыювантного применения системных КС у взрослых с ВП на летальность, динамику симптомов, опасность осложнений и вредных побочных эффектов.

Нами с июля по сентябрь 2020 года был проведен поиск систематических обзоров, вышедших в период с 2000-го по 2020 год, в базах данных PubMed, Embase, CENTRAL в соответствии с рекомендациями Кокрановского руководства по систематическим обзорам 6-й версии. Методологический уровень отобранных обзоров оценивался по формуляру AMSTAR-2.

Отобраны 12 систематических обзоров, которые были выполнены в разных странах с 2012-го по 2018 год и охватывали 24 клинических испытания с 2791 участником. Сравнение и обобщение обзорных данных подтверждает, что дополнительное назначение КС приводит к снижению летальности при тяжелом течении ВП, а вне зависимости от тяжести ВП – к снижению риска неуспешного лечения в первые 5–7 дней от его начала, ускорению наступления признаков клинического улучшения, уменьшению риска развития дыхательной недостаточности и перевода на искусственную вентиляцию легких, уменьшению сроков пребывания в стационаре и лечения в отделении интенсивной терапии. Короткие курсы стероидной терапии не приводили к достоверному увеличению риска вредных побочных явлений, за исключением гипергликемии, которая легко контролировалась.

Наш анализ также показал, что существует целесообразность преодоления разрыва между действующими регламентами и доказательной базой актуальных систематических обзоров РКИ по вопросу применения КС при ВП.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** внебольничная пневмония; кортикостероиды; летальность; взрослые, адыювантная терапия, патогенетическое лечение, побочные явления, длительность стационарного лечения, гипергликемия, суперинфекция, клинические рекомендации

DOI: 10.17816/phf52805/2713-153X-2020-4-2-36-51

## СОКРАЩЕНИЯ:

ВП – внебольничная пневмония;

КС – кортикостероиды;

РКИ – рандомизированные контролируемые испытания;

ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

ОИТ – отделение интенсивной терапии;

AMSTAR – оценка методологического качества систематических обзоров;

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром;

PubMed – англоязычная текстовая база данных медицинских и биологических публикаций;

Embase – доступ к ключевой биомедицинской информации;

CENTRAL – архив полнотекстовых биомедицинских публикаций со свободным доступом.

## ВВЕДЕНИЕ

Пневмония является одним из самых распространенных и смертоносных острых инфекционных заболеваний. По вопросам этиологического лечения ее типичных и атипичных вариантов имеется определенный консенсус, однако патогенетическая терапия на протяжении многих лет остается предметом дискуссии. Это в первую очередь относится к применению противовоспалительных препаратов, наиболее изученными и доступными из которых являются системные кортикостероиды.

Несогласованность отражается в национальных рекомендациях по диагностике и лечению пневмонии. Так, в российских документах [1] применение КС рекомендуется только при тяжелой внебольничной пневмонии в случае развития септического шока. В руководстве Британского национального института здоровья предусматривается назначение кортикостероидов пациентам с ВП, если КС назначены им ранее по поводу других заболеваний [2]. В соответствующем документе Голландской рабочей группы по политике в области антибиотиков совместно с ассоциацией пульмонологов констатируется опасность и нежелательность применения стероидов при пневмонии [3]. В нарративных тематических обзорах также констатируется неопределенность решения проблемы [4].

Вместе с тем, не вызывает сомнения, что основным звеном патогенеза пневмонии является воспаление с типовыми клеточными и биохимическими проявлениями, часть из которых представляют собой доказанные «мишени» для КС. Эти эффекты выявлены в многочисленных модельных экспериментах на животных и даже при моделировании воспаления легких у людей. Так, в рандомизированном контролируемом испытании на здоровых добровольцах, которым введением эндотоксина в сегмент легкого провоцировали местную и системную воспалительную реакцию, было продемонстрировано преимущественно системное противовоспалительное действие КС с защитным эффектом в отношении проницаемости капилляров [5]. Все эти сведения являются первичной основой для предложения кортикостероидов в качестве дополнения к этиотропной терапии ВП.

Выявлены и изучены также иммуносупрессивный, гипергликемический, антипростогландиновый, кардиотонический, вазотонический и минералокортикоидный эффекты, которые потенциально опасны из-за возможности вредных побочных явлений, способных перевесить полезные лечебные свойства КС [6].

На протяжении нескольких десятилетий с целью изучения возможности применения КС для лечения пациентов с ВП было выполнено множество исследований с различным дизайном. Их результаты подвергались метаанализу в ряде обзоров и оказались разнонаправленными.

Мы считаем целесообразным обобщение целого ряда систематических обзоров РКИ для оценки доказательств влияния адъювантного применения системных кортикостероидов у взрослых с внебольничной пневмонией на летальность, динамику симптомов, опасность осложнений и вредных побочных эффектов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено обобщение систематических обзоров в соответствии с рекомендациями Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [7]. Первоначально соавторами был согласован протокол исследования

с определением его типа как обобщения результатов нескольких систематических обзоров, в которых оценивались различные исходы (конечные точки) одного лечебного воздействия при одном заболевании. Поиск релевантных источников был осуществлен в базах данных PubMed, Embase, CENTRAL с использованием комбинации ключевых слов: “pneumonia”, “community-acquired pneumonia”, “corticosteroid”, “glucocorticoid”, “steroid”, “prednisolone”, “triamcinolon”, “cortisone”, “hydrocortisone”, “dexamethasone”. Отбирались работы, опубликованные не ранее 2000 года.

В данном исследовании рассматривались полнотекстовые систематические обзоры рандомизированных клинических испытаний разных системных кортикостероидов у взрослых больных с внебольничной пневмонией любой степени тяжести, в которых оценивались такие исходы как:

- летальность;
- скорость стабилизации больного;
- задержка эффекта терапии;
- продолжительность нахождения на искусственной вентиляции легких;
- продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии;
- осложнения в виде обострения дыхательной недостаточности или генерализации инфекции и нежелательные побочные явления в виде гипергликемии, гипертензии, желудочного кровотечения.

Исключались обзоры РКИ при вирусных пневмониях, обзоры обсервационных исследований, смешанные обзоры РКИ и обсервационных исследований, нарративные тематические обзоры.

Два автора (Н.В. Ефимов и Р.Ф. Сайфуллин) независимо друг от друга по названиям, резюме и полным текстам отбирали систематические обзоры в соответствии с критериями включения и исключения, независимо оценивали их методологический уровень и риск систематических ошибок, используя инструменты AMSTAR-2 [8]. Эта система позволяет оценить общий уровень научной надежности результатов обзора как критически низкий (более одного критического недостатка), низкий (один критический недостаток), умеренный (более одного некритического недостатка) и высокий (отсутствие или один некритический недостаток). Контрольный формуляр доступен на веб-сайте AMSTAR-2 ([http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)).

Поскольку данная система оценки была предложена в 2017 году, а большинство систематических обзоров выполнены раньше, два ее требования (наличие опубликованного протокола и библиографических данных исключенных исследований с более подробным описанием причины исключения) оценивались как некритические недостатки.

Указанные авторы провели также независимую выборку результатов обзоров и совместное их обсуждение. Третий автор (В.Б. Шуньков) привлекался для обсуждения спорных вопросов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначальные результаты поиска дали 623 источника. После удаления 43 дубликатов для дальнейшего анализа были отобраны 580 исследований. В результате дальнейшей работы выделены 22 источника, которые были проверены на соответствие требованиям. Для обобщения были отобраны 12 систематических обзоров (рис. 1).



Рис. 1. Блок-схема отбора систематических обзоров для обобщения  
Fig. 1. A block diagram selection of systematic reviews to summarize

Необходимо отметить, что все обзоры включали только РКИ, отбор которых из нескольких баз данных и извлечение результатов проводились независимо не менее чем двумя авторами. Анализ риска систематических ошибок в первичных испытаниях проводился авторами обзоров с использованием современных формуляров, но в ряде случаев было оценено влияние смещений на результат. Применялись адекватные статистические методы при метаанализе с оценкой разнородности данных. В большинстве обзоров нет сведений о запросах индивидуальных данных, в нескольких – не проведена оценка публикационного смещения.

Четыре обзора Horita, 2016 [9], Jiang, 2019 [10], Huang, 2019 [11], Nie, 2012 [12] финансировались из национальных научных фондов, один [13] – из фонда Кокрановского сообщества, другие четыре – Chen, 2015 [14], Marti, 2015 [15], Bi, 2016 [16], Siemieniuk, 2015 [17] не имели финансовой поддержки, по остальным в текстах нет сведений.

Десять обзоров были исключены из шорт-листа. Данные о них представлены в табл. 1.

Из 12 систематических обзоров, отобранных для обобщения, шесть включали пациентов с тяжелым течением ВП, остальные – пациентов с ВП вне зависимости от степени тяжести. Группа с тяжелым течением ВП анализировалась дополнительно. Диагностика тяжелой пневмонии в первичных испытаниях проводилась по критериям PSI [27], CURB-65 [28], British Thoracic Society [29] или American Thoracic Society [30] с учетом схожести их прогностического уровня [31]. Оценка методологического уровня отобранных обзоров представлена в табл. 2.

Системные КС применялись на фоне антибактериальной терапии. Использовались различные препараты, преимущественно с короткой активностью (преднизолон, гидрокортизон) в средних дозах курсом 5–7 дней, реже – с длинной активностью (дексаметазон) в средних дозах курсом от одного до трех дней.

Планы всех РКИ, включенных в системные обзоры, предусматривали оценку сходного первичного исхода, но перечни вторичных исходов различались. Спектр этих конечных точек достаточно полно отражает критерии, на основе

Перечень РКИ, исключенных из финального списка, и причины исключения  
The list of randomized controlled trials (RCT) excluded from the final list and the reasons for exclusion

Табл.1.  
Table 1.

№ п/п	Обзор	Причина исключения
1.	Siempos, 2008 [18]	Работа состоит из нескольких коротких обзоров разных дополнительных средств при ВП, проведен метаанализ только трех открытых РКИ применения КС
2.	Seagraves, 2018 [19]	Это краткое описание (snapshot) другого обзора
3.	Lamontagne, 2010 [20]	Бесплатный полный текст недоступен
4.	Chen, 2011 [21]	Кокрановский обзор, который был развит в 2017 году
5.	Wan, 2016 [22]	Смешанный обзор РКИ и когортных исследований
6.	Wu, 2018 [23]	Бесплатный полный текст недоступен
7.	Vanoni, 2019 [24]	Большой нарративный обзор
8.	Calfee, 2007 [20]	Разбор синдрома повреждения легких критически низкого качества по AMSTAR-2
9.	Tian, 2016 [25]	Полный текст на китайском языке
10.	Salluh, 2008 [26]	Смешанный обзор РКИ и обсервационных исследований

Оценка научной надежности включенности систематических обзоров по критериям AMSTAR-2 [8]  
Scientific reliability assessment of the inclusion of systematic reviews according to the AMSTAR-2 criteria [8]

Табл.2.  
Table 2.

№ п/п	Обзор	№ критериев AMSTAR-2															Общая оценка	
		1	2*	3	4	5	6	7*	8	9	10	11	12	13	14	15		16
1.	Marti, 2015 [15]	+	+	+	±	+	+	-	+	±	+	+	+	+	+	+	+	средняя
2.	Horita, 2015 [32]	+	-	+	±	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	низкая
3.	Shafiq, 2013 [33]	+	-	+	±	+	+	±	+	-	-	+	-	-	-	-	+	низкая
4.	Siemieniuk, 2015 [34]	+	-	+	±	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	средняя
5.	Cheng, 2014 [35]	+	-	+	±	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	низкая
6.	Stern, 2017 [13]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	высокая
7.	Briel, 2018 [6]	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	средняя
8.	Nie, 2012 [12]	+	-	+	+	+	+	-	±	±	-	+	-	+	+	+	+	средняя
9.	Huang, 2019 [9]	+	-	+	+	+	+	-	±	±	-	+	+	-	+	+	+	низкая
10.	Bi, 2016 [16]	+	-	+	±	+	+	-	+	±	-	+	-	+	+	+	+	средняя
11.	Chen, 2015 [14]	+	-	+	±	+	+	-	+	±	-	+	-	+	+	-	+	низкая
12.	Jiang, 2019 [10]	+	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+	низкая

Примечание: «+» – соответствует критериям AMSTAR-2, «-» – не соответствует критериям AMSTAR-2, «±» – частично соответствует критериям AMSTAR-2, \* – не учитывались как критические критерии.  
Note: “+” – meets the AMSTAR-2 criteria, “-” – does not meet the AMSTAR-2 criteria, “±” – partially meets the AMSTAR-2 criteria, \* – were not considered as critical criteria.

которых строится оценка эффективности дополнительного к антибиотикам применения системных КС при ВП бактериальной этиологии.

Первичный исход:

1. Летальность от всех причин в течение 30 дней со времени рандомизации (в нескольких РКИ – летальность от всех причин в период лечения).

Вторичные исходы:

1. Отсутствие положительного терапевтического эффекта в течение 5–7 дней от рандомизации, что определялось смертью, ухудшением рентгенологической картины легких или сохранением одного или нескольких симптомов клинической нестабильности в виде фебрильной лихорадки, тахикардии, тахипноэ, гипотонии, спутанности сознания.

2. Перевод в ОИТ.

3. Развитие острой дыхательной недостаточности с переводом на ИВЛ.

4. Развитие шока.

5. Длительность нахождения в ОИТ.

6. Длительность нахождения на ИВЛ.

7. Время клинического улучшения (нормализация температуры тела и показателей гемодинамики и дыхания).

8. Продолжительность стационарного лечения.

9. Длительность нормализации рентгенограммы легких.

10. Развитие локальных осложнений (эмпиема плевры, абсцесс легкого или пневмоторакс).

11. Развитие суперинфекции или вторичной инфекции не ранее 72 часов после рандомизации.

12. Гипергликемия.

13. Желудочно-кишечное кровотечение.

14. Нейропсихические нарушения (спутанность сознания или судороги).

15. Кардиальные нарушения (аритмия или блокада сердца, сердечная недостаточность, коронарная недостаточность).

Характеристика включенных систематических обзоров представлена в табл. 3.

Описательная характеристика включенных систематических обзоров  
Descriptive characteristics of the included systematic reviews

Табл.3.  
Table 3.

Marti, 2015 [15]	
Включенные в обзор РКИ	14 испытаний с 1955-го по 2013 год
Пациенты	1028 взрослых пациентов с ВП, из них 167 – с тяжелой ВП
Схема применения КС в основных группах	Различные схемы парентерального введения гидрокортизона, дексаметазона, метилпреднизолона, перорального приема преднизолона в дозах от 7,5 мг до 525 мг в пересчете на преднизолон в день, длительностью от одного до девяти дней
Лечение в контрольных группах	Плацебо в дополнение к стандартному лечению
Оцененные исходы	Первичный: летальность в течение 30 дней от начала лечения. Вторичные: время наступления клинического улучшения, длительность ИВЛ, гипергликемия, желудочно-кишечное кровотечение

Продолжение на следующей стр.

Начало на стр. 39

Методы оценки риска систематических ошибок	Шкала Jadad [2]. У 10 РКИ риск оценен как низкий
Статистические методы метаанализа	Гетерогенность по $I^2$ , модель случайных эффектов. Метаанализ общий и в подгруппе с тяжелой ВП
Оценка обзора по AMSTAR-2	Средняя
Horita, 2015 [9]	
Включенные в обзор РКИ	Десять испытаний с 1972-го по 2015 год
Пациенты	1780 взрослых пациентов с ВП, из них 868 – с тяжелой ВП
Схема применения КС в основных группах	Преднизолон в таб. 20–50 мг в день, гидрокортизон до 500 мг в день, метилпреднизолон по 1 мг/кг в день
Лечение в контрольных группах	Не указаны
Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин в период госпитализации. Вторичные: длительность пребывания в ОИТ, время наступления клинического улучшения
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях [36]
Статистические методы метаанализа	Гетерогенность по $I^2$ , модель случайных эффектов
Оценка обзора по AMSTAR-2	Низкая
Shafiq, 2013 [33]	
Включенные в обзор РКИ	Восемь испытаний с 1972-го по 2011 год
Пациенты	1119 взрослых с ВП
Схема применения КС в основных группах	Разные схемы назначения пероральных или парентеральных препаратов длительностью 3–7 дней
Лечение в контрольных группах	Стандартная схема лечения без КС
Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин в период госпитализации Вторичные: длительность пребывания в ОИТ, время наступления клинического улучшения, назначение ИВЛ, длительность госпитализации, длительность нормализации рентгенологической картины, развитие шока
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях
Статистические методы метаанализа	Гетерогенность по $I^2$ , модель случайных эффектов. Дополнительный анализ в подгруппах, находившихся в ОИТ и не находившихся в ОИТ
Оценка обзора по AMSTAR-2	Крайне низкая
Siemieniuk, 2015 [17]	
Включенные в обзор РКИ	12 РКИ
Пациенты	1978 взрослых с ВП
Схема применения КС в основных группах	Разные схемы назначения парентеральных препаратов длительностью до семи дней
Лечение в контрольных группах	Плацебо в дополнение к стандартной схеме лечения
Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин в период госпитализации Вторичные: перевод на ИВЛ, время наступления клинического улучшения, развитие ОРДС. Продолжительность госпитализации, развитие гипергликемии, желудочно-кишечное кровотечение
Методы оценки риска систематических ошибок	По критериям GRADE
Статистические методы метаанализа	Гетерогенность по $I^2$ , модель случайных эффектов
Оценка обзора по AMSTAR-2	Средняя
Cheng, 2014 [35]	
Включенные в обзор РКИ	Четыре РКИ с 2005-го по 2011 год
Пациенты	264 взрослых пациента с тяжелой ВП (по CURP-65 $\geq$ 3 или PSI $\geq$ 4)

Схемы применения КС в основных группах	Гидрокортизон в/в 240 мг/д. Метилпреднизолон в/в болюс 200 мг, затем 20 мг каждые 6 часов с последующим снижением частоты введения. Преднизолон таб. 40 мг/д. Длительность курсов 7–9 дней
Лечение в контрольных группах	Стандартное лечение с добавлением плацебо (в одном из испытаний нет сведений)
Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин в период госпитализации или за 30 дней наблюдения Вторичные: продолжительность стационарного лечения, длительность пребывания в ОИТ, длительность нахождения на ИВЛ, побочные эффекты (метаанализ не проводился)
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях и критерии GRADE
Статистические методы метаанализа	Гетерогенность по I <sup>2</sup> и Q критериям, модель случайных эффектов
Оценка обзора по AMSTAR-2	Низкая

Stern, 2017 [13]

Включенные в обзор РКИ	13 РКИ с 1956-го по 2015 год
Пациенты	1954 взрослых с ВП, в том числе связанной с медицинской помощью, из них с тяжелой ВП – 999 человек
Схема применения КС в основных группах	Системные КС перорально или парентерально продолжительностью до девяти дней в дополнение к антибиотикотерапии
Лечение в контрольных группах	Антибиотики с плацебо или без плацебо
Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин в течение 30 дней от рандомизации Вторичные: отсутствие положительного эффекта в течение 5–7 дней от начала лечения, развитие острой дыхательной недостаточности, развитие сепсиса, перевод в ОИТ, длительность госпитализации, скорость клинического улучшения после начала лечения, побочные эффекты КС
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях
Статистические методы метаанализа	Модель случайных или фиксированных эффектов, оценка неоднородности по I <sup>2</sup> критерию. Оценка в подгруппах с тяжелой ВП и легкой ВП. Оценка публикационного смещения по Эггеру и воронкообразному графику
Оценка обзора по AMSTAR-2	Высокая

Briel, 2018 [6]

Включенные в обзор РКИ	Шесть испытаний с 2005-го по 2015 год
Пациенты	1506 взрослых с ВП
Схема применения КС в основных группах	Преднизолон таб. 40–50 мг/д, или гидрокортизон болюсом 200 мг в/в, затем 10 мг каждый час, или метилпреднизолон 0,5 мг/кг в/в дважды в день в течение четырех дней, или дексаметазон в/в по 5 мг в день в течение трех дней
Лечение в контрольных группах	Стандартное лечение с плацебо или без плацебо
Оцененные исходы	Первичный: 30-дневная смертность от всех причин Вторичные: длительность стационарного лечения, направление в ОИТ, время клинической стабилизации, безуспешность лечения в первые 72 часа, безуспешность лечения длительностью после 72 часов, повторная госпитализация, гипергликемия, желудочно-кишечное кровотечение, плевральный выпот или эмпиема, нервно-психические нарушения
Методы оценки риска систематических ошибок	Критерии GRADE
Статистические методы метаанализа	Модель случайных или фиксированных эффектов, гетерогенность по I <sup>2</sup> критерию
Оценка обзора по AMSTAR-2	Средняя

Nie, 2012 [12]

Включенные в обзор РКИ	Девять испытаний с 1956-го по 2011 год
------------------------	--

Продолжение на следующей стр.

Начало на стр. 39

Пациенты	970 пациентов с ВП, из них 214 – с тяжелой ВП
Схема применения КС в основных группах	Использовались различные кортикостероиды, включая гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон и метилпреднизолон в течение 1–9 дней
Лечение в контрольных группах	Стандартное лечение с плацебо или без него
Оцененные исходы	Первичный: летальность Вторичные: желудочно-кишечные кровотечения, суперинфекция
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях. Оценка публикационного смещения по Эггеру
Статистические методы метаанализа	Модель случайных или фиксированных эффектов, гетерогенность по I <sup>2</sup> критерию
Оценка обзора по AMSTAR-2	Средняя
<b>Huang, 2019 [11]</b>	
Включенные в обзор РКИ	Девять испытаний с 1993-го по 2015 год
Пациенты	916 взрослых пациентов с тяжелой ВП
Схема применения КС в основных группах	Преднизолон 40 мг/д, или гидрокортизон от 200 до 600 мг/д, или метилпреднизолон от 50 до 200 мг/д. Длительность лечения КС – от двух до семи дней
Лечение в контрольных группах	Стандартное лечение с плацебо или без него
Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин Вторичные: длительность нахождения в ОИТ, длительность ИВЛ, развитие гипергликемии, появление желудочно-кишечного кровотечения, неблагоприятные сердечные события
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях
Статистические методы метаанализа	Модель случайных или фиксированных эффектов, неоднородность по I <sup>2</sup> критерию. Оценка публикационного смещения по Эггеру и воронкообразному графику
Оценка научной надежности обзора по AMSTAR-2	Низкая
<b>Vi, 2016 [16]</b>	
Включенные в обзор РКИ	Восемь испытаний с 1993-го по 2015 год
Пациенты	528 взрослых с тяжелой ВП
Схема применения КС в основных группах	Различные типы кортикостероидов, включая гидрокортизон, метилпреднизолон, дексаметазон и преднизолон. Продолжительность лечения кортикостероидами составляла от одного до девяти дней
Лечение в контрольных группах	Стандартное лечение с плацебо или без него
Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин в период госпитализации Вторичные: длительность нахождения в ОИТ, продолжительность стационарного лечения, развитие ОРДС, перевод на ИВЛ, нежелательные явления
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях
Статистические методы метаанализа	Модель случайных или фиксированных эффектов, неоднородность по I <sup>2</sup> критерию
Оценка обзора по AMSTAR-2	Средняя
<b>Chen, 2015 [14]</b>	
Включенные в обзор РКИ	Семь испытаний с 2005-го по 2012 год
Пациенты	944 взрослых с ВП
Схема применения КС в основных группах	Разные схемы назначения системных КС
Лечение в контрольных группах	Стандартная терапия с плацебо или без него

Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин в период госпитализации Вторичные: продолжительность стационарного лечения, длительность нахождения в ОИТ, нежелательные явления, такие как суперинфекция, гипергликемия и желудочно-кишечное кровотечение
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях
Статистические методы метаанализа	Модель случайных или фиксированных эффектов, неоднородность по I <sup>2</sup> критерию
Оценка обзора по AMSTAR-2	Низкая
<b>Jiang, 2019 [10]</b>	
Включенные в обзор РКИ Пациенты	Девять испытаний с 1993-го по 2017 год 665 взрослых с тяжелой ВП
Схема применения КС в основных группах	Разные схемы назначения системных КС
Лечение в контрольных группах	Стандартная терапия с плацебо или без него
Оцененные исходы	Летальность от всех причин, развитие септического шока, перевод на ИВЛ, желудочно-кишечное кровотечение
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях
Статистические методы метаанализа	Модель случайных или фиксированных эффектов, неоднородность по I <sup>2</sup> критерию. Дополнительный анализ в подгруппах с разными дозами или продолжительностью введения КС
Оценка обзора по AMSTAR-2	Низкая

Результаты и их доказательный уровень по каждому из включенных системных обзоров  
The results and the evidence level for each of the included system reviews

Табл.4.  
Table 4.

Системный обзор		Выводы авторов обзора	
<b>Marti, 2015 [15]</b>			
Летальность при ВП любой тяжести	Не отличалась RR 0.85 (0.55–1.29)	p>0.05, I <sup>2</sup> 40,9%	Есть надежные доказательства того, что дополнительное назначение КС при ВП приводит к ускорению клинической стабилизации, уменьшению срока пребывания в стационаре Статистически значимое снижение летальности в группе пациентов с тяжелой ВП является ненадежным из-за малого числа случаев
Летальность при тяжелой ВП	Была ниже в основной группе RR 0.47 (0.23–0.96), NNT 11	p<0.05, I <sup>2</sup> 0,0%	
Длительность стационарного лечения	При применении КС – 9.0 (7.6–10.7), без КС – 10.6 (7.4–15.3)	p<0.001	
Среднее время клинической стабилизации	При применении КС – 3.3 (2.7–4.1), без КС – 4.3 (3.6–5.1)	p<0.0001	
Перевод на ИВЛ	Был реже в основной группе RR 0.41 (0.29–0.60), NNT 7	p<0.0001	
Желудочно-кишечное кровотечение	Одинаковая частота в основной и контрольной группах		
<b>Horita, 2015 [9]</b>			
Летальность при ВП любой тяжести	Не отличалась OR 0.85 (0.53–1.21)	p>0.05, I <sup>2</sup> 0,0%	КС сокращают продолжительность пребывания в больнице по поводу ВП КС сокращают время клинической стабилизации ВП, КС снижают летальность при тяжелой ВП Частота нежелательных побочных явлений была невысокой, и ее статистический анализ не проводился
Летальность при тяжелой ВП	Была ниже в основной группе OR 0.49 (0.19–0.9)	p=0.03, I <sup>2</sup> 0,0%	
Среднее время клинической стабилизации	При применении КС было меньше в среднем на 1.16 дней (-1.73) – (-0.58))	p<0.001	

Продолжение на следующей стр.

Начало на стр. 43

Длительность стационарного лечения	При применении КС короче в среднем на 0.98 дней ((- 1.26) – (- 0.71))	p<0.001	
Побочные явления	В некоторых испытаниях наблюдались редкие нежелательные явления, их метаанализ не проводился из-за различия в их описании		

### Shafiq, 2013 [33]

Летальность при ВП любой тяжести	Не отличалась RR 0.73 (0.42–1.27)	p=0.27, I <sup>2</sup> 0,0%	Доказательства умеренного уровня предполагают, что дополнительная стероидная терапия у взрослых, госпитализированных с ВП, сокращала продолжительность пребывания в стационаре, но не влияла на летальность. Менее надежные данные (из-за редкости событий) указывают на возможность уменьшения риска развития шока и риска задержки нормализации рентгенологической картины легких
Длительность стационарного лечения	При применении КС короче в среднем на 1.11 дней ((- 2.12) – (- 0.28))	p=0.01, I <sup>2</sup> 3,0%	
Развитие шока после назначения лечения	Наблюдалась реже в основных группах RR 0.12 (0.03–0.41)	p=0.00	
Стойкость аномалий рентгенограммы легких более 7 дней	Наблюдалась реже в основных группах RR 0.13 (0.06–0.22)	p=0.01	

### Siemieniuk, 2015 [17]

Летальность от всех причин	Была ниже при применении КС RR 0.67 (0.45–1.05); RD 2.8%	Умеренная степень доказательности по GRADE	У госпитализированных взрослых с внебольничной пневмонией системная терапия кортикостероидов может снизить смертность примерно на 3%, потребность в механической вентиляции примерно на 5% и пребывание в стационаре примерно на день
Перевод на ИВЛ	Был реже при назначении КС RR 0.45 (0.26–0.79); RD 5.0%	Умеренная степень доказательности по GRADE	
Развитие ОРДС	Было реже при применении КС RR 0.24 (0.10–0.56); RD 6.2%	Умеренная степень доказательности по GRADE	
Время клинической стабилизации	При применении КС сократилось в среднем на 1.22 дня ((- 2.08) – (- 0.35))	Высокая степень доказательности по GRADE	
Развитие желудочно-кишечного кровотечения	Одинаковая частота в основной и контрольной группах	Высокая степень доказательности по GRADE	

### Cheng, 2014 [35]

Летальность от всех причин в течение 30 дней со дня рандомизации	Была ниже при применении КС RR 0.47 (0.23–0.96)	p=0.03, I <sup>2</sup> 46,0%	На основании имеющихся ограниченных данных мы предполагаем, что, хотя стероидная терапия может снизить летальность и улучшить прогноз взрослых пациентов с тяжелыми ВП, результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за нестабильности объединенных оценок
--	---	------------------------------	--

### Stern, 2017 [12]

Летальность при ВП любой тяжести	Была ниже при применении КС RR 0.66 (0.45–0.92)	p=0.015, I <sup>2</sup> 0,0%	Кортикостероиды снизили смертность среди взрослых с тяжелой ВП. У людей с ВП, получавших кортикостероиды, была меньшая частота клинических неудач, более короткое время до выздоровления, более короткое пребывание в больнице и меньшее количество осложнений. У людей, получавших кортикостероиды, гипергликемия встречалась чаще, чем у тех, кто не получал кортикостероиды. Лечение кортикостероидами не было связано с повышением частоты других серьезных нежелательных явлений.
Летальность при нетяжелой ВП	Не отличалась в основной и контрольной группах RR 0.95 (0.45–2.00)	p=0.89, I <sup>2</sup> 20,0%	
Летальность при ВП тяжелой степени	Была ниже при применении КС RR 0.58 (0.40–0.84) NNT 18	p=0.004, I <sup>2</sup> 12,0%	
Отсутствие положительного эффекта в течение 5–7 дней от начала лечения	Наблюдалась реже при применении КС RR 0.40 (0.23–0.70)	p=0.002, I <sup>2</sup> 72,0%	
Время до наступления клинической стабилизации	При применении КС сократилось в среднем на 1.83 дня ((-2.45) – (-1.21))	p<0.00001, I <sup>2</sup> 83,0%	

Перевод на ИВЛ	Был реже при назначении КС RR 0.40 (0.20–0.71)	p=0.0062, I <sup>2</sup> 0,0%	Степень доказательности этих заключений преимущественно умеренная, но высокая степень доказательности снижения числа клинических неудач при использовании КС.
Развитие шока	Наблюдалось реже при назначении КС RR 0.18 (0.09–0.34)	p<0.00001, I <sup>2</sup> 0.0%	
Перевод в ОИТ	Различие между группами статистически незначимо RR 0.73 (0.45–1.18)	p=0.19, I <sup>2</sup> 0,0%	
Длительность нахождения в ОИТ	При применении КС была меньше в среднем на 1.88 дня ((– 2.96) – (–0.86))	p=0.00058, I <sup>2</sup> 46,0%	
Длительность пребывания в стационаре	При применении КС была меньше в среднем на 1.88 дня ((– 4.92) – (– 0.89))	p=0.0048, I <sup>2</sup> 91,0%	
Развитие вторичной инфекции	Различие между группами статистически незначимо RR 1.19 (0.73–1.93)		

Briel, 2018 [6]

Летальность от всех причин в течение 30 дней со дня рандомизации	Различие между группами статистически незначимо OR 0,75 (0,46–1,21)	p=0.24	Дополнительное лечение кортикостероидами у пациентов, госпитализированных с ВП, сокращало время достижения клинической стабильности и время пребывания в стационаре примерно на день без значительного влияния на смертность (высокая степень доказательности). Кортикостероиды могут повышать риск повторной госпитализации, связанной с ВП (умеренная степень доказательности). Кортикостероиды могут повышать риск развития гипергликемии (высокая степень доказательности)
Перевод в ОИТ	Различие между группами статистически незначимо OR 0.74 (0.45–1.21)	p=0.23	
Длительность пребывания в стационаре	При применении КС была меньше в среднем на 1,15 дня ((– 1,75) – (– 0,55))	p<0.001	
Повторная госпитализация в течение 30 дней после выписки	Была чаще при применении КС – 5%, в контрольной группе – 2,7% OR 1,85(1,03–3,32)	p=0.04	
Время до наступления клинической стабилизации	Сокращалось при применении КС в среднем на 1.03 дня ((– 1.62) – (– 0.43))	p=0.001	
Нозокомиальная инфекция	Различие между группами статистически незначимо OR 1.31 (0.77–2.24)	p=0.32	
Гипергликемия с потребностью в инсулинотерапии	Встречалась чаще при применении КС OR 2.15 (1.60–2.90)	p<0.001	
Желудочно-кишечное кровотечение	Различие между группами статистически незначимо OR 0.95 (0.27–3.33)	p=0.093	
Нервно-психические нежелательные явления	Различие между группами статистически незначимо OR 2.98 (0.6–14.9)	p=0.18	

Nie, 2012 [32]

Летальность при ВП любой тяжести	Не отличалась в основной и контрольной группах RR 0.62 (0.37–1.04)	P=0.07, I <sup>2</sup> 13,0%	Результаты указывают на улучшение выживаемости пациентов с тяжелой ВП при назначении КС. При пролонгированном назначении КС (более пяти дней), вероятно, снижается летальность при любой тяжести ВП. Из-за малого числа наблюдений уровень доказательности низкий
Летальность при ВП тяжелой степени	Была ниже при применении КС OR 0.26 (0.11–0.64)	P=0,003, I <sup>2</sup> 0,0%	
Летальность при ВП любой тяжести при применении КС более 5 дней	Была ниже, чем в контрольной группе без КС OR 0.51 (0.26–0.97)	P=0.04, I <sup>2</sup> 37,0%	
Желудочно-кишечное кровотечение	Различие между группами статистически незначимо OR 1.67 (0.41–6.88)	P=0.47, I <sup>2</sup> 0,0%	
Гипергликемия	Развивалась чаще при применении КС OR 1.72 (0.40–2.05)	p<0.00001, I <sup>2</sup> 21.0%	

Продолжение на следующей стр.

Huang, 2019 [11]			
Летальность при тяжелой ВП	Была ниже при применении КС OR 0.63 (0.42–0.95)	P=0.03, I <sup>2</sup> 0,0%	Применение КС при тяжелой ВП эффективно и безопасно
Длительность нахождения в ОИТ	При применении КС была меньше в среднем на 2.52дня ((– 4.88) – (– 0.15))	p=0.04	
Перевод на ИВЛ	Шансы отличались статистически незначимо OR 0.53 (0.28–1.02)	p=0.06	
Гипергликемия	Равные шансы развития в основной и контрольной группах OR 1.00 (0.60–1.67)	p=0.99	
Желудочно-кишечное кровотечение	Равные шансы развития в основной и контрольной группах OR 1.00 (0.38–2.6)	p=0.99	
Кардиальные нежелательные явления	Шансы развития отличались статистически незначимо OR 0.59 (0.18-1.90)	p=0.38	
Vi, 2016 [16]			
Летальность от всех причин	Была ниже при применении КС RR 0.46 (0.28–0.77)	p=0.003	Дополнительная терапия КС снижает летальность от всех причин у пациентов с тяжелой ВП. При применении КС более пяти дней этот эффект более выражен. Кроме того, исследование показало, что лечение КС было безопасным и уменьшало риск развития ОРДС и необходимость ИВЛ. Степень доказательности умеренная из-за ограниченного количества пациентов с тяжелой ВП
Летальность от всех причин при лечении КС более 5 дней	Была ниже при применении КС RR 0.41 (0.21–0.83)	p=0.01, I <sup>2</sup> 15,1%	
Развитие ОРДС	Шансы были ниже в основной группе RR 0.23 (0.07–0.80)	p=0.02	
Перевод на ИВЛ	Шансы были ниже в основной группе RR 0.50 (0.27–0.92)	p=0.02	
Гипергликемия с необходимостью инсулинотерапии	Равные шансы развития в основной и контрольной группах OR 1.03 (0.60–1.67)	p=0.91	
Желудочно-кишечное кровотечение	Шансы развития отличались статистически незначимо OR 0.66 (0.19–2.31)	p=0.52	
Chen, 2015 [14]			
Летальность при ВП любой тяжести	Различия между основной и контрольной группами статистически незначимо RR 0.77 (0.46–1.27)	p=0.30	Применение КС при ВП может существенно сократить продолжительность болезни и имеет благоприятный профиль безопасности. КС не влияют на уровень летальности при ВП. Результаты оригинальных исследований согласуются между собой, что результируется надежностью метаанализа
Длительность пребывания в стационаре	При применении КС была меньше в среднем на 1.7 дня ((– 2.01) – (– 1.39))	p<0.00001	
Длительность нахождения в ОИТ	Различия статистически незначимы 1.17 (1.68–4.02)	p=0.42	
Развитие суперинфекции	Отношение шансов статистически незначимо RR 1.32 (0.66–2.63)	p=0.42	
Гипергликемия	Отношение шансов развития статистически незначимо RR 1.84 (0.76–4.41)	p=0.17	
Желудочно-кишечное кровотечение	Отношение шансов развития статистически незначимо RR 1.98 (0.37–10.59)	p=0.42	

Jiang, 2019 [10]

Летальность при тяжелой ВП	Была ниже при применении КС RR 0.47 (0.3–0.74)	p=0.01	Дополнительное назначение КС дало благоприятные результаты при лечении тяжелой ВП, о чем свидетельствует снижение летальности от всех причин, частоты развития септического шока и потребности в механической вентиляции без повышения риска нежелательных явлений
Развитие суперинфекции	Равные шансы в группах OR 1.11 (0.14–9.13)	p=0.92	
Развитие септического шока	Наблюдалось реже в основной группе OR 0.15 (0.07–0.29)	p<0.001	
Перевод на ИВЛ	Происходил реже при назначении КС OR 0.32 (0.20–0.58)	p<0.001	
Желудочно-кишечное кровотечение	Шансы развития отличались статистически незначимо OR 0.83 (0.27–2.52)	p=0.74	
Гипергликемия	Шансы развития отличались статистически незначимо OR 1.3 (0.68– 2.49)	p=0.42	

Примечание: RR – отношение рисков, OR – отношение шансов, в скобках даны 95% доверительные интервалы, p – вероятность  $\alpha$ -ошибки эффекта, NNT – число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного летального исхода.  
 Note: RR – risk ratio, OR – odds ratio, 95% confidence intervals are given in parentheses, p – probability of  $\alpha$ -error of effect, NNT – number needed to treat, the number of patients who must be treated to prevent one death.

Обзор, изданный в 2017 году Кокрановской группой по острым респираторным инфекциям [13], отличается наиболее высоким методическим уровнем, широтой поиска информации и является эталоном. Его результаты подкрепляются данными других обзоров, выполненных с меньшей тщательностью, на менее объемном материале, но с использованием адекватных инструментов отбора и анализа первичных данных. Необходимо отметить, что между авторами систематических обзоров нет принципиальных разногласий при оценке влияния КС на летальность, но при дополнительном расчете по подгруппам убедительно показано, что этот эффект проявляется у пациентов с тяжелой ВП.

**Общая оценка вреда**

С учетом первого этического принципа медицины начнем обобщение с оценки возможного вреда от назначения КС в виде дополнения к этиотропному лечению пациентов с ВП. В испытаниях было показано:

- отсутствие увеличения риска смерти пациентов с ВП, получавших КС;
- отсутствие повышенного риска развития генерализации инфекции и вторичных инфекционных осложнений;
- отсутствие увеличения частоты вредных побочных реакций со стороны нервной системы, сердца и желудочно-кишечного тракта;
- более частое развитие гипергликемии, требующей коррекции инсулином.

Все включенные обзоры подтверждают отсутствие повышенного риска вредных побочных явлений при проведении краткосрочных курсов стероидной терапии в средних дозах или ультракоротких курсов в повышенных дозах.

В обзоре Briel, et al. [6] есть указание на учащение случаев повторной госпитализации в течение 30 дней после выписки в группе пациентов, получавших КС. Этот исход рассматривался только в одном этом обзоре. В протоколы первичных РКИ этот исход не был включен. Особенностью обзора является то, что

авторы получили индивидуальные данные и провели статистический анализ базового материала. Авторы отмечают, что их результаты могут не совпадать с данными первичных РКИ. Кроме того, увеличение числа случаев повторной госпитализации не соотносится с данными о снижении летальности и обострений при применении КС. Исходя из этих фактов, авторы указывают на целесообразность экономического анализа, хотя польза для пациентов очевидна.

**Оценка пользы**

В пользу назначения адьювантного назначения КС свидетельствует ряд клинически значимых эффектов:

- снижение летальности при тяжелом течении ВП;
- снижение риска неуспешного лечения в первые 5–7 дней от его начала;
- ускорение наступления признаков клинического улучшения;
- уменьшение риска развития дыхательной недостаточности и перевода на ИВЛ;
- уменьшение сроков стационарного лечения и лечения в ОИТ.

В нескольких обзорах при проведении дополнительного анализа достоверно показано, что все положительные эффекты КС были более выражены в группе пациентов с тяжелым течением болезни, а снижение летальности отмечалось только в этой группе.

**Риск систематических ошибок и степень доказательности результатов**

Кортикостероиды применяются в клинической практике со второй половины прошлого века, и их эффективность при многих заболеваниях была подтверждена скорее практическим опытом, чем научными исследованиями. Это доступные и сравнительно недорогие препараты, давно допущенные к применению во всех странах. Дополнительные клинические исследования КС, как правило, не финансируются производителями, поэтому смещения результатов при конфликте интересов маловероятны. Однако у исследователей вполне может иметься личный опыт применения данных препаратов по показаниям и вне инструкций, под влиянием которого возможны систематические ошибки.

Анализ, проведенный авторами обзоров, показал, что основными причинами относительно высокого риска ошибок являются недостаточное сокрытие распределения пациентов, недостаточное ослепление и публикационные смещения. Результатом их воздействия может быть переоценка пользы и недооценка вреда.

Исходя из этого, степень доказательности первичного и ряда вторичных исходов следует оценить как умеренную. Поскольку метаанализы показали весьма выраженное снижение риска неуспешности лечения в первые 5–7 дней от его начала и ускорение наступления признаков клинического улучшения, степень доказательности этих результатов можно оценить как высокую, с уверенностью в том, что они близки к истинному эффекту КС.

Полученные в условиях РКИ результаты применения КС отражают их идеальную эффективность. Однако степень выраженности положительной клинической динамики не вызывает сомнения в их эффективности и в реальных условиях.

#### **Сильные стороны и ограничения полученных научных результатов**

Надежность обобщенных сведений определяется тем, что они основываются только на результатах РКИ. Это уменьшает опасность системных ошибок, свойственных обсервационным исследованиям.

Проведенная интегративная оценка первичных и, в особенности, комплекса вторичных исходов позволила оценить разрыв между существующими регламентами и доказательной базой актуальных систематических обзоров РКИ. В действующих российских клинических рекомендациях по ВП [1] положение о нецелесообразности применения КС в «рутинной практике» при тяжелой ВП обосновывается ссылкой на шведские рекомендации 2017 года [37]. Авторы этих рекомендаций ссылаются на устаревший Кокрановский обзор 2011 года [21], который был переработан в 2017 году. Вторая ссылка [38] не содержит обоснования. Кроме того, неясно, что авторы подразумевают под рутинным использованием КС, если их назначение при ВП является назначением не по инструкции (off-label) и требует коллегиального обоснования.

Лимитация полученных результатов определяется их применимостью только в отношении пациентов с ВП бактериальной этиологии на фоне проводимой антибактериальной терапии. Эффективность КС в условиях отсутствия этиотропной терапии при острых вирусных заболеваниях легких в настоящее время

интенсивно изучается и, вероятно, будет учтена при получении надежных результатов. В любом случае должна быть предусмотрена максимально скорая этиологическая диагностика.

Хотя польза от применения КС при ВП очевидна, на основе проведенного обобщения нет возможности представить надежные сведения об оптимальных препаратах, дозах и продолжительности лечения КС. В нескольких обзорах был проведен дополнительный анализ подгрупп, который указывает на предпочтительность средних доз эквивалентных 1 мг/кг массы тела преднизолона в день продолжительностью 5–7 дней. Однако доказательность этих результатов слабая из-за малого числа наблюдений. В ряде обзоров обсуждались данные о возможных «стероид-усиливающих» [39] влияниях антибиотиков и зависимости эффективности патогенетического лечения от патогена [40], но доказательная база была недостаточной для подтверждения этих гипотез.

Несомненно, следует согласиться с общим мнением авторов обзоров о целесообразности организации дополнительных испытаний для разработки более четких индивидуальных критериев выбора оптимальной схемы патогенетической терапии пациентов с ВП.

#### **ВЫВОДЫ**

Результаты проведенного обобщения систематических обзоров подтверждают пользу дополнительного к антибактериальной терапии применения системных КС у взрослых пациентов с ВП бактериальной этиологии любой тяжести. У пациентов с тяжелой ВП КС уменьшают риск смертельного исхода и, при любой тяжести данной патологии, ускоряют наступление клинической стабилизации, уменьшают риск неуспешного лечения, снижают частоту развития тяжелой дыхательной недостаточности и укорачивают срок пребывания на стационарном лечении. Краткосрочный курс стероидной терапии увеличивает частоту развития контролируемой гипергликемии и не приводит к увеличению риска других вредных побочных эффектов.

Полученные сведения могут быть использованы при переработке и развитии рекомендаций и стандартов лечения ВП, а также уточнении инструкций по применению КС.

Работа выполнена по личной инициативе. Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки от какой-либо организации.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. – 2019. – 97 с. – URL: [https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin\\_recomend%20Do%A0%Do%A4.pdf](https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20Do%A0%Do%A4.pdf) (дата обращения: 20.11.2020).

2. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17 (1): 1–12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4.

3. Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, et al. SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Neth J Med*. 2012; 70 (2): 90–101.

4. Mokra D, Mikolka P, Kosutova P, et al. Corticosteroids in Acute Lung Injury: The Dilemma Continues. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (19): 4765. DOI: 10.3390/ijms20194765.

5. Bartko J, Schoergenhofer C, Schwameis M, et al. Dexamethasone inhibits endotoxin-induced coagulopathy in human lungs. *J Thromb Haemost*. 2016; 14 (12): 2471–7. DOI: 10.1111/jth.13504.
6. Briel M, Spoorenberg SMC, Snijders D, et al. Corticosteroids in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2018; 66 (3): 346–54. DOI: 10.1093/cid/cix801.
7. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017; 358: j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008. Available from: [http://www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf).
9. Horita N, Kaneko T. Adjunctive Systemic Corticosteroids for Severe Community-Acquired Pneumonia. *CHEST*. 2016; 149 (4): 1104. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.018.
10. Jiang S, Liu T, Hu Y, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98 (26): e16239. DOI: 10.1097/MD.00000000000016239.
11. Huang J, Guo J, Li H, et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for patients with severe community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (13): e14636. DOI: 10.1097/MD.00000000000014636.
12. Nie W, Zhang Y, Cheng J, et al. Corticosteroids in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2012; 7 (10): e47926. DOI: 10.1371/journal.pone.0047926.
13. Stern A, Skalsky K, Avni T, et al. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 12. DOI: 10.1002/14651858.CD007720.pub3.
14. Chen L, Chen J, Chen Y, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of community-acquired pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Emerg Med*. 2015; 6 (3): 172–8. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.03.002.
15. Marti C, Grosgrin O, Harbarth S, et al. Adjunctive Corticotherapy for Community Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015; 10 (12): e0144032. DOI: 10.1371/journal.pone.0144032.
16. Bi J, Yang J, Wang Y, et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Corticosteroids Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016; 11 (11): e0165942. DOI: 10.1371/journal.pone.0165942.
17. Siemieniuk RAC, Meade MO, 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 (7): 519–28. DOI: 10.7326/M150715.
18. Siempos II, Vardakas KZ, Kopterides P, et al. Adjunctive therapies for community-acquired pneumonia: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62 (4): 661–8. DOI: 10.1093/jac/dkn283.
19. Seagraves T, Gottlieb M. Are Corticosteroids Beneficial in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia? *Ann Emerg Med*. 2019; 74 (1): e1–3. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2018.05.001.
20. Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory Treatments for Acute Lung Injury and ARDS. *Chest*. 2007; 131 (3): 913–20. DOI: 10.1378/chest.06-1743.
21. Chen Y, Li K, Pu H, et al. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 3. DOI: 10.1002/14651858.CD007720.pub2.
22. Wan Y-D, Sun T-W, Liu Z-Q, et al. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2016; 149 (1): 209–19. DOI: 10.1378/chest.15-1733.
23. Wu W-F, Fang Q, He G-J. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2018; 36 (2): 179–84. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.07.050.
24. Vanoni NM, Carugati M, Borsa N, et al. Management of Acute Respiratory Failure Due to Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *Med Sci (Basel)*. 2019; 7 (1): 10. DOI: 10.3390/medsci7010010.
25. Tian XL, Jiang M, Sun XF, et al. [The indications for glucocorticoids in treating community-acquired pneumonia in adults: a meta-analysis]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2016; 39 (4): 280–5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.006.
26. Salluh JJ, Póvoa P, Soares M, et al. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. *Crit Care*. 2008; 12 (3): R76. DOI: 10.1186/cc6922.
27. Community-Acquired Pneumonia Clinical Decision Support Implementation Toolkit [Internet]. 2020. Available from: <http://www.ahrq.gov/hai/tools/ambulatory-care/cap-toolkit/index.html>.
28. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003; 58 (5): 377–82. DOI: 10.1136/thorax.58.5.377.
29. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults*. *Thorax*. 2001; 56 (Suppl 4): iv1–64. DOI: 10.1136/thorax.56.suppl\_4.iv1.

30. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 (Suppl 2): S27-72. DOI: 10.1086/511159.
31. Fang W-F, Yang K-Y, Wu C-L, et al. Application and comparison of scoring indices to predict outcomes in patients with healthcare-associated pneumonia. *Crit Care*. 2011; 15 (1): R32. DOI: 10.1186/cc9979.
32. Horita N, Otsuka T, Haranaga S, et al. Adjunctive Systemic Corticosteroids for Hospitalized Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Meta-Analysis 2015 Update. *Sci Rep*. 2015; 5 (1): 14061. DOI: 10.1038/srep14061.
33. Shafiq M, Mansoor MS, Khan AA, et al. Adjuvant steroid therapy in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*. 2013; 8 (2): 68–75. DOI: 10.1002/jhm.1992.
34. National Clinical Guideline Centre (UK). *Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
35. Cheng M, Pan Z-y, Yang J, et al. Corticosteroid Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Respiratory Care*. 2014; 59 (4): 557–63. DOI: 10.4187/respcare.02758.
36. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ* [Internet]. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.ED000142>.
37. Athlin S, Lidman C, Lundqvist A, et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infectious Diseases*. Taylor & Francis. 2018; 50 (4): 247–72. DOI: 10.1080/23744235.2017.1399316.
38. Чучалин, А.Г. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов [и др.] // *Пульмонология*. – 2014. – №4. – С. 13–48. – URL: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/437> (дата обращения: 20.11.2020).
39. Fost DA, Leung DY, Martin RJ, et al. Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of clarithromycin therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103 (6): 1031–5. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70175-2.
40. Wirz SA, Blum CA, Schuetz P, et al. Pathogen- and antibiotic-specific effects of prednisone in community-acquired pneumonia. *The European Respiratory Journal*. 2016; 48 (4): 1150–9. DOI: 10.1183/13993003.00474-2016.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Николай Владимирович Ефимов**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением клинических исследований Клинической больницы «РЖД-Медицина», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: [nvef@rambler.ru](mailto:nvef@rambler.ru)

**Рузиль Фларитович Сайфуллин**, канд. мед. наук, старший ординатор клиники госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: [+79118307913@ya.ru](mailto:+79118307913@ya.ru)

**Виктор Борисович Шуньков**, канд. мед. наук, врач-терапевт отделения клинических исследований Клинической больницы «РЖД-Медицина», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: [+79118307913@ya.ru](mailto:+79118307913@ya.ru)

#### ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Nikolay V. Efimov**, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of Clinical Research Department, “Russian Railways-Health” Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia; e-mail: [nvef@rambler.ru](mailto:nvef@rambler.ru)

**Rusal F. Sayfullin**, Ph.D. in Medicine, Senior Resident of the Hospital Therapy Clinic, Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia; e-mail: [+79118307913@ya.ru](mailto:+79118307913@ya.ru)

**Victor B. Shunkov**, Ph.D. in Medicine, General Practitioner of the Clinical Research Department, “Russian Railways-Health” Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia; e-mail: [+79118307913@ya.ru](mailto:+79118307913@ya.ru)

**Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.**

# The benefits or harms of systemic corticosteroids for community-acquired pneumonia in adults: an overview of reviews

©2020. N.V. Efimov<sup>1</sup>, R.F. Sayfullin<sup>2</sup>, V.B. Shunkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>“Russian Railways-Health” Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

\* e-mail: nvef@rambler.ru

Received December 01, 2020;

Revised December 23, 2020;

Accepted December 24, 2020

**Background:** The problem of reducing mortality in patients with community-acquired pneumonia remains extremely important despite the progress in the development of antibiotics. There is a certain consensus on the etiological treatment of typical and atypical variants of the disease, however, the efficacy of corticosteroids as a means of pathogenetic therapy for many years has remained a subject of discussion, in spite of the large number of studies conducted and several dozen reviews of them.

The aim of our study is to summarize more than one systematic review of randomized controlled trials to assess the evidence for the effect of adjuvant systemic CS in adults with CAP on mortality, symptom dynamics, risk of complications, and harmful side effects.

**Methods:** From July to September 2020, we searched for systematic reviews in the PubMed, Embase, CENTRAL databases in accordance with the recommendations of the Cochrane Guidelines for Systematic Reviews 6 version up to 2020. The methodological level of the selected reviews was assessed using the AMSTAR-2 form.

**Results:** 12 systematic reviews were selected that were performed in different countries from 2012 to 2018, covering 24 clinical trials with 2,791 participants. Comparison and generalization of review data confirms that additional prescription of CS led to a decrease in mortality in severe CAP, and with any severity of CAP - to a decrease in the risk of treatment failure in the first 5–7 days from its onset, acceleration of the onset of signs of clinical improvement, and a decrease in the risk of development respiratory failure and transfer to artificial lung ventilation, reducing the length of hospital stay and treatment in the intensive care unit. Short courses of steroid therapy did not increase the risk of harmful plug events, with the exception of hyperglycemia, which was easily controlled.

Our analysis has also shown that there is a feasibility of bridging the gap between existing regulations and the evidence base for current systematic reviews of RCTs on the use of CS in CAP.

**KEYWORDS:** community-acquired pneumonia; corticosteroids; mortality; adults, adjuvant therapy, pathogenetic treatment, side effects, duration of inpatient treatment, hyperglycemia, superinfection, guidance