

Перспективы адъювантной терапии внебольничной пневмонии системными глюкокортикостероидами: от эксперимента к клинической практике

Ю.В.Рудаков¹, В.В.Салухов¹, М.А.Харитонов¹, Н.И.Волошин¹ ✉, С.Н.Авдеев²

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

В ряде случаев у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП), несмотря на своевременную и адекватную антибактериальную терапию, возникают смертельные осложнения в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и / или септического шока (СШ), обусловленные, как предполагается, чрезмерным неконтролируемым системным воспалительным ответом и неадекватной реакцией надпочечников на инфекцию из-за кортикостероидной (КС) недостаточности, связанной с критическим состоянием. Поэтому при дополнительном применении системных глюкокортикостероидов (сГКС) может существенно улучшиться выживаемость пациентов, переносящих ТВП. **Целью** работы явилась демонстрация наиболее актуальных доклинических и клинических исследований и метаанализов, по данным которых оценивается эффективность и безопасность применения системных ГКС при ВП. **Результаты.** Продemonстрировано, что наиболее оптимальной в отношении риска / пользы схемой применения сГКС является ранняя (в первые 3 суток) низкодозовая (доза, эквивалентная 6 мг в сутки дексаметазона) терапия коротким курсом (5–7 дней) с одномоментной отменой препаратов. Применяется такая схема с наилучшим эффектом у пациентов с ТВП, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (инвазивной или неинвазивной) при создании положительного давления в конце выдоха ≥ 5 см вод. ст. или высокопоточной кислородотерапии (вдыхаемая фракция кислорода (FiO_2) ≥ 50 %; соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) и $\text{FiO}_2 < 300$) и / или вазопрессорной поддержке. **Заключение.** Согласно федеральным клиническим рекомендациям, в настоящее время не следует рутинно применять КС у взрослых пациентов с ВП, за исключением лиц с рефрактерным СШ, однако по результатам описательного обзора продемонстрированы доказательства эффективности использования дополнительной терапии КС у взрослых пациентов при ТВП, особенно осложненной СШ, ОРДС, наличии сопутствующей патологии в виде бронхиальной астмы и / или хронической обструктивной болезни легких при условии отсутствия легочных нагноений, тяжелой гриппозной и микотической инфекции, что, несомненно, является веским аргументом в пользу пересмотра существующих отечественных клинических рекомендаций в части, касающейся применения сГКС. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить подгруппы пациентов, которые могут получить дополнительную пользу или, наоборот, потенциальный вред от терапии КС. Кроме того, требуется определить оптимальную схему применения КС с уточнением конкретных препаратов, их дозы, путей введения, кратности и продолжительности терапии, а также методики отмены.

Ключевые слова: кортикостероиды, глюкокортикостероиды, внебольничная пневмония, адъювантная терапия, острое повреждение легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для публикации статьи.

© Рудаков Ю.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Рудаков Ю.В., Салухов В.В., Харитонов М.А., Волошин Н.И., Авдеев С.Н. Перспективы адъювантной терапии внебольничной пневмонии системными глюкокортикостероидами: от эксперимента к клинической практике. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 775–787. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-775-787

Prospects for adjuvant therapy with systemic corticosteroids for community-acquired pneumonia: from experiment to clinical practice

Yuri V. Rudakov¹, Vladimir V. Salukhov¹, Mikhail A. Kharitonov¹, Nikita I. Voloshin¹ ✉, Sergey N. Avdeev²

¹ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M.Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation: ul. Akademika Lebedeva 6, Saint-Petersburg, 6194044, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Some patients with severe community-acquired pneumonia develop fatal complications in the form of acute respiratory distress syndrome and/or septic shock despite the timely adequate antibacterial therapy and presumably due to an excessive uncontrolled systemic inflammatory response and

inadequate adrenal response to infection due to the critical illness-related corticosteroid insufficiency (CRICI). Therefore, the additional use of systemic corticosteroids can significantly improve the survival of patients with severe community-acquired pneumonia. **Aim.** To present the most current preclinical and clinical studies and meta-analyses assessing the effectiveness and safety of the use of systemic corticosteroids for community-acquired pneumonia. **The results** of these studies demonstrate that the most optimal regimen for the use of systemic corticosteroids in terms of risk and benefit is early (the first 3 days), low-dose (the dose equivalent of 6 mg/day dexamethasone) short-course (5 – 7 days) therapy with immediate withdrawal of the drugs. This regimen produces the best effect in patients with severe community-acquired pneumonia who require ventilation (invasive or non-invasive) with PEEP $\geq$ 5 cm H₂O or high-flow oxygen therapy with FiO₂ $\geq$ 50% and a PaO₂/FiO₂ ratio less than 300 and/or vasopressor support. **Conclusion.** Currently, the federal clinical guidelines do not recommend the routine use of corticosteroids in adult patients with community-acquired pneumonia, with the exception of patients with refractory septic shock. However, this narrative review presents evidence supporting the use of adjunctive corticosteroid therapy in adult patients with severe community-acquired pneumonia, particularly when complicated by septic shock, acute respiratory distress syndrome, comorbid asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease, provided there is no pulmonary suppuration, severe influenza or mycotic infection. Undoubtedly, this is a compelling argument in favor of revising existing domestic clinical guidelines regarding the use of systemic corticosteroids. Thus, further research is needed to identify subgroups of patients who may benefit from or potentially be harmed by corticosteroids. In addition, it is necessary to determine the optimal regimen for the use of corticosteroids in terms of specific drugs, their dose, routes of administration, frequency and duration of therapy, as well as the withdrawal.

Key words: corticosteroids, community-acquired pneumonia, adjuvant therapy, acute lung injury.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. The study was not sponsored.

© Rudakov Yu.V. et al., 2024

For citation: Rudakov Yu.V., Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Voloshin N.I., Avdeev S.N. Prospects for adjuvant therapy with systemic glucocorticosteroids for community-acquired pneumonia: from experiment to clinical practice. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 775–787 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-775-787

Внебольничная пневмония (ВП) — это острое инфекционное воспаление легких, вызываемое бактериями, вирусами, грибами, в редких случаях — простейшими микроорганизмами, возникающая вне стационара, либо в первые 48 ч с момента госпитализации, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием воспалительной внутриальвеолярной экссудации [1]. Тяжелая ВП (ТВП) — это особая форма заболевания, характеризующаяся выраженной острой дыхательной недостаточностью (ОДН) и / или сепсисом [2, 3]. В ряде случаев у пациентов с ВП, несмотря на своевременную и адекватную антибактериальную терапию возникают смертельные осложнения в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и / или септического шока (СШ) [4]. Известно, что основу патогенеза ОРДС и сепсиса составляет неконтролируемая реакция организма на инфекцию в виде генерализованного (системного) воспаления, которое способствует нарушению газообмена и дисфункции органов-мишеней [1, 2, 4, 5]. Поэтому в дополнение к стандартной терапии системные глюкокортикостероиды (сГКС) (термин, рекомендованный к использованию на I Европейском симпозиуме, посвященном терапии ГКС) как наиболее эффективные противовоспалительные лекарства [6] могут не только контролировать чрезмерную воспалительную реакцию, но и корректировать надпочечниковую недостаточность (НПН) в случае ее развития [7]. Однако несмотря на наличие нескольких патофизиологических гипотез, истинный механизм действия сГКС при ВП до конца неясен. Кроме того, индивидуальная реакция пациента на прием ГКС может изменяться в зависимости от тяжести и этиологии ВП, а также вида и схемы применения препаратов. Использование сГКС при ВП также может привести к серьезным побочным эффектам, таким как суперинфекция, кровотечение, гипергликемия, миопатия и т. п. [8, 9].

По данным доклинических исследований, выполненных на экспериментальных моделях лаборатор-

ных животных и клеточных линиях легких человека, моделирующих острое повреждение легких, продемонстрирован положительный опыт применения сГКС [10–12]. В настоящее время по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематических обзоров и метаанализов доказана эффективность и безопасность применения сГКС при СШ [13, 14], прямом инфекционном ОРДС [15–17] и новой коронавирусной инфекции (*CoRoNaVirus Disease 2019* – COVID-19) тяжелого течения [18]. В то же время по данным систематических обзоров и метаанализов, обобщающих РКИ, выполненных с участием пациентов с ВП, демонстрируются противоречивые результаты, показывающие как отсутствие влияния ГКС на смертность пациентов [19], так и ее увеличение [20, 21] или снижение [22, 23]. Предполагается, что данные противоречия могут быть обусловлены неоднородностью популяции пациентов (разная степень тяжести и этиология ВП, наличие осложнений и сопутствующей патологии) и / или разными схемами применения ГКС (лекарственная форма, доза, путь, время начала и длительность введения, способ отмены препаратов) [24]. Эффективное и безопасное лечение сГКС при ВП является сложной задачей и вынуждает клиницистов постоянно пересматривать и взвешивать риски и преимущества такой терапии.

Целью работы явился обзор литературы о доклинической и клинической эффективности адъювантной терапии сГКС при ВП с учетом неоднородности групп пациентов и различных схем применения препаратов.

Патогенетическое обоснование и методы применения системных глюкокортикостероидов при внебольничной пневмонии

Патогенетическая терапия сГКС при ВП основана на их противовоспалительном, иммуносупрессивном и противошоковом эффектах [25]. Соотношение польза / риск использования сГКС при ВП определяется

прежде всего выбором лекарственного препарата, его дозой, путем введения, длительностью применения и способом отмены, а также оптимальным временем инициации терапии с учетом тяжести ВП, наличием ее осложнений и сопутствующей патологии [26].

В настоящее время в качестве патогенетической терапии при ВП используются следующие сГКС:

- аналоги естественных гормонов (гидрокортизон);
- синтетические производные гидрокортизона (преднизолон, метилпреднизолон);
- фторированные синтетические производные ГКС (дексаметазон).

ГКС различаются по выраженности противовоспалительной и минералокортикоидной активности, длительности действия (табл. 1) [27].

Если минералокортикоидную и противовоспалительную активность гидрокортизона принимать за единицу, то наилучшим минералокортикоидным действием обладает гидрокортизон, а противовоспалительным эффектом — дексаметазон. Однако длительный период выведения дексаметазона определяет его наивысшую из всех ГКС способность подавлять гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС). Период противовоспалительной активности ГКС приблизительно равен длительности подавления ими ГГНС и составляет от 2 до 8 дней соответственно (см. табл. 1).

Эталоном для расчета дозы ГКС считается преднизолон и по отношению к нему оценивается эффективность других препаратов. Обычно используются следующие коэффициенты пересчета сГКС: доза 1 мг дексаметазона эквивалентна 26,7 мг гидрокортизона, 5,3 мг метилпреднизолона и 6,6 мг преднизолона соответственно [28]. При этом согласно зарубежным рекомендациям, дозы ГКС при парентеральном и пероральном введении считаются эквивалентными, что не согласуется с мнением некоторых отечественных экспертов. В частности, предполагается, что при внутривенном введении ГКС препараты теряют свою биологическую активность в 5–6 раз за счет более короткого периода нахождения в тканях-мишенях по сравнению с приемом препаратов внутрь [29].

В известном исследовании RECOVERY доза дексаметазона 6 мг, принимаемая внутрь, считалась эквивалентной такой же дозе препарата, вводимого

внутривенно. Учитывая, что положительный эффект от применения дексаметазона достигнут у пациентов, получающих искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), можно прийти к заключению о преимущественном парентеральном введении препарата в данном РКИ [30]. К сожалению, прямые сравнительные исследования с достаточным уровнем доказательности по изучению биологической активности препаратов ГКС при внутривенном и пероральном пути введения отсутствуют.

Существуют разные подходы и в классификации доз, и выборе схем использования ГКС. На Европейском симпозиуме по ГКС-терапии был принят консенсус по номенклатуре доз и режимов применения ГКС [6], согласно которому, суточные дозировки ГКС $\leq 7,5$ мг эквивалентны таковым перорального преднизолона и обозначаются как низкие, $> 7,5$ и ≤ 30 мг — как средние, > 30 и ≤ 100 мг — как высокие, > 100 мг — как очень высокие. Минипульс-терапия составляет ≥ 250 мг в сутки при парентеральном введении. Пульс-терапия метилпреднизолоном подразумевает внутривенное капельное введение около 1,0 г (10–30 мг / кг массы тела) препарата в сутки в течение 2–3 дней. Однако при использовании сГКС при острых критических состояниях применяется иная номенклатура доз. В частности, в большинстве случаев доза дексаметазона ≤ 6 мг в сутки и ее эквивалент относительно других ГКС считается низкой [18, 30, 31].

Применение ГКС в течение > 7 дней определяется как длительный прием, соответственно < 7 дней считается коротким курсом. Инициация лечения сГКС в первые 3 суток от дебюта патологического процесса называется ранней терапией [32].

ГКС — это «гормоны стресса», вырабатываемые корой надпочечников, которые влияют на метаболические процессы практически каждого типа клеток. В спокойных условиях у здоровых людей выделяется около 20 мг кортизола в сутки, но при стрессе секреция может достигать 200–250 мг в сутки (стрессовые дозы по кортизолу) [33]. При приеме ГКС в физиологических дозах (у взрослых — 2,5–5 мг в сутки преднизолона или 10–30 мг в сутки гидрокортизона *per os*) угнетения ГГНС не происходит. Если используются более высокие дозы, то уже через 1–2 нед. отмечается функциональное угнетение коры надпочечников,

Таблица 1
Характеристика системных глюкокортикостероидов
Table 1
Characteristics of systemic corticosteroids

Синтетические ГКС	Эквивалентная доза (мг)*	Противовоспалительная активность (по сравнению с гидрокортизоном)	Минералокортикоидная активность (относительно гидрокортизона)	Биологический период полураспада, часы
Гидрокортизон	20	1	1	8–12
Преднизолон	5	4	0.3	12–36
Метилпреднизолон	4	5	0.5	12–36
Дексаметазон	0,75	30	0	36–72

Примечание: ГКС — глюкокортикостероиды; * — эквивалентная доза указана для перорального или внутривенного введения препаратов.

Note: * The equivalent dose is indicated for oral or intravenous administration.

а в дальнейшем развивается ее атрофия. Точно предсказать подавление ГГНС по дозе или продолжительности терапии ГКС нельзя [8, 9].

Физиологический ответ ГКС играет центральную роль при острых критических состояниях, таких как ТВП, сепсис и ОРДС, при которых нерегулируемое воспаление является основным фактором полиорганной недостаточности и смертности. Активация ГГНС является универсальной реакцией организма на любой стресс в рамках неспецифического адаптационного синдрома, впервые описанного Гансом Селье (1936) [33]. В рамках этого адаптационного синдрома при критических состояниях возникает т. н. истощение коры надпочечников, подразумевающее стрессовое повышение концентрации эндогенного кортизола в плазме, более высокое по уровню, чем у здоровых людей, но все же недостаточное для того, чтобы справиться с уровнем стресса, вызванного болезнью. Поэтому организм в таких условиях не в состоянии адекватно контролировать витальные функции, прежде всего гемодинамику и уровень воспалительных цитокинов [34]. Ранее это состояние называлось специальным термином «относительная надпочечниковая недостаточность», в 2008 г. по концепции Общества интенсивной терапии (*Society of Critical Care Medicine* – SCCM) и Европейского общества интенсивной терапии (*The European Society of Intensive Care Medicine* – ESIM) термин «надпочечниковая недостаточность» был заменен термином «кортикостероидная

недостаточность, связанная с критическим заболеванием» (*Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency* – CIRCI) [35]. Частота выявления CIRCI в отделениях интенсивной терапии составляет 10–20 % случаев среди всех пациентов в критических состояниях и до 70 % – среди пациентов с СШ, при этом по данным аутопсии абсолютная НПН выявляется в 3 % случаев. В 2017 г. в журнале *Critical Care Medicine* опубликованы международные рекомендации по выявлению CIRCI, факторов его риска, распространенности и ведения в условиях интенсивной терапии [36].

Таким образом, CIRCI включает абсолютную или относительную НПН и резистентность к ГКС. Сообщается, что причина возникновения НПН при критических состояниях часто остается неизвестной, но основу нарушения реакции ГГНС на стресс и развитие CIRCI составляют 3 основных патофизиологических явления:

- дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (центральная НПН);
- изменение метаболизма кортизола;
- резистентность тканей к кортикостероидам (КС) (периферическая НПН) (табл. 2).

Дизрегуляция ГГНС является сложным процессом, включающим в себя дисфункцию кортикотропин-рилизинг-гормона / аденокортикотропного гормона (АКТГ), симпатoadреналовой системы, аргинин-вазопрессина и иммунной системы. По данным недавних исследований показано, что плазменный

Таблица 2
Основные механизмы развития глюкокортикостероидной недостаточности, связанной с критическими заболеваниями (CIRCI)

Table 2
Main underlying mechanisms of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI)

Общий дефект	Основные механизмы	Ключевые факторы
Недостаточность эндогенного кортизола		
Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (аномальный синтез КРГ / АКТГ)	Некроз / кровоизлияние в гипофиз	Коллапс, шок, ДВС-синдром, лечение вазопрессорными препаратами
	Ингибирование синтеза АКТГ	Быстрая отмена препаратов ГКС Отрицательная обратная связь от повышенного уровня циркулирующего кортизола, вследствие АКТГ-независимого механизма
Нарушение синтеза кортизола в надпочечниках	Некроз / кровоизлияние в надпочечники	ОПП, коллапс, шок, кровотечение, ДВС, ингибиторы тирозинкиназы
	Угнетение стероидогенеза	Гиперактивация иммунных клеток / Toll-подобных рецепторов / цитокинов АКТГ-подобные молекулы, например кортикостатины Лекарственные препараты, высокие дозы и длительные курсы ГКС
Изменение метаболизма кортизола	Снижение транспорта кортизола	Дизрегуляция синтеза кортизол-связывающего глобулина и альбумина в печени
	Снижение уровня кортизола	Снижение экспрессии и активности ГКС-инактивирующих ферментов 5-редуктазы печени с предполагаемой ролью желчных кислот; снижение экспрессии и активности гидроксистероиддегидрогеназы в почках
Резистентность тканей к кортизолу	Неадекватная активность ГКС-рецепторов	Снижение плотности и транскрипции GR-α и чрезмерная активация ядерного фактора NF-κB

Примечание: CIRCI (*Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency*) – кортикостероидная недостаточность, связанная с критическим заболеванием; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон; АКТГ – аденокортикотропный гормон; ГКС – глюкокортикостероиды; ОПП – острое повреждение почек.

клиренс кортизола заметно снижается во время критических состояний, что объясняется подавленной экспрессией и активностью первичных ферментов, метаболизирующих кортизол в печени и почках [37].

Следует отметить, что кроме сепсиса, ОРДС, ТВП, факторами риска CIRCI являются следующие:

- использование медикаментов, угнетающих продукцию ГКС;
- состояния, вызывающие кровоизлияния в надпочечники или их инфаркты (синдром Уотерхауса—Фредерикса);
- заболевания печени;
- ДВС-синдром;
- менингококцемия;
- прием антикоагулянтов;
- антифосфолипидный синдром;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

Редко при ТВП возникает относительная НПН вследствие реакции Яриша—Герксгеймера на массивную антибактериальную терапию из-за высвобождения токсинов из распадающихся микробов [38].

По данным проспективного исследования, проведенного *C. Mueller*, продемонстрирована возможность развития CIRCI у пациентов с ТВП без СШ ($n = 179$) [39]. У пациентов с ТВП обнаружены более высокие сывороточные уровни кортизола, и более низкие уровни дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) по сравнению с пациентами с нетяжелой ВП. Кроме того, у умерших пациентов уровни кортизола и ДГЭА были выше по сравнению с выжившими. Известно, что снижение сывороточного уровня ДГЭАС (80 % синтезируется в надпочечниках) при одновременном повышении содержания кортизола является диагностическим маркером функциональной или относительной НПН [40].

Таким образом, введение экзогенных ГКС может модулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и влиять на выработку кортизола, тем самым потенциально улучшая результаты лечения пациентов с ВП, даже при отсутствии СШ.

Традиционно диагноз CIRCI предполагает определение у больных в критических состояниях низкого уровня сывороточного кортизола (< 100 мкг / л) или подтверждается пробой с надпочечниковой стимуляцией синтетическим АКТГ. Отсутствие роста уровня кортизола > 90 мкг / л после введения 250 мкг синтетического АКТГ (*cosyntropin*) свидетельствует о развитии CIRCI. Однако «норму» содержания кортизола в крови при критических состояниях трудно определить, т. к. на нее оказывают влияние как тяжесть заболевания, так и проводимое лечение, поэтому для диагностики CIRCI и определения показаний для назначения синтетических ГКС эти пробы в клинической практике не рекомендованы. Подозрение на CIRCI у пациентов отделения интенсивной терапии должно возникать при развитии стойкой гипотензии, рефрактерной к инфузионной и вазопрессорной поддержке (признаки рефрактерного СШ), что является показанием для применения системных ГКС. Другие клинические признаки острой НПН (гипонатриемия, гиперкалиемия, гипоглике-

мия и др.) неспецифичны и могут быть обусловлены разными причинами [37].

По данным экспериментальных исследований по изучению фармакокинетики и фармакодинамики синтетических препаратов ГКС продемонстрировано, что наилучшей способностью проникать в легочную ткань обладает метилпреднизолон [41], дексаметазон лучше всех стимулирует выработку эндогенного сурфактанта альвеолоцитами 2-го типа [42], а гидрокортизон сильнее всех поддерживает системную гемодинамику [43]. Кроме того, при непрерывной инфузии обеспечивается лучшее проникновение в легкие ГКС-препаратов по сравнению с болюсным их введением [32].

Далее будут рассмотрены результаты современных исследований эффективности и безопасности дополнительной терапии сГКС при ВП и ее осложнениях, прежде всего ОРДС, сепсисе и СШ.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований адъювантной терапии системными глюкокортикостероидами при внебольничной пневмонии и ее осложнениях

Положительный эффект дополнительной системной терапии ГКС доказан при тяжелом течении COVID-19 [18], а в случае тяжелого гриппа при приеме ГКС, напротив, смертность может увеличиться [44]. Тем не менее в реальной клинической практике этиология ВП в 60–70 % случаев неизвестна или имеет смешанный характер (ко- или микст-инфекция), поэтому решение об использовании ГКС в большинстве случаев принимается эмпирически.

Эффективность сГКС продемонстрирована у пациентов с ТВП и выраженной системной воспалительной реакцией. Так, в исследование *A. Torres et al.* были включены пациенты с ТВП (по критериям Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*) или риском V класса по шкале Fine, при этом 75 % пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, а уровень С-реактивного белка при поступлении составлял > 150 мг / л [45]. При назначении сГКС (метилпреднизолон в дозе 0,5 мг / кг массы тела каждые 12 ч в течение 5 дней) поздних неудач лечения было значительно меньше ($p = 0,02$) (13 % vs 31 %, включая рентгенологическое прогрессирование, позднюю ИВЛ и поздний СШ). При терапии ГКС наблюдалось абсолютное снижение смертности на 5 %. Гипергликемия отмечалась у 18 % пациентов, получавших ГКС, и 12 % пациентов, принимавших плацебо (незначимое различие).

Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества (*The European Respiratory Society – ERS*), Европейского общества интенсивной терапии (*European Society of Intensive Care Medicine – ESICM*), Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ESCMID*) и Латиноамериканской торакальной ассоциации (*Latin American Thoracic Association – ALAT*) по ТВП, опубликованным в апреле 2023 г., у пациентов с ТВП

применяются системные ГКС при наличии шока (условная рекомендация, низкое качество доказательств) по следующей схеме: метилпреднизолон 0,5 мг / кг каждые 12 ч в течение 5 дней. Эта рекомендация не распространяется на пациентов с вирусной ТВП (грипп, инфекция SARS и MERS), неконтролируемым сахарным диабетом и ранее получающих сГКС по другому поводу [46]. В действующих рекомендациях по выживанию при сепсисе (2021) всем пациентам с СШ рекомендован гидрокортизон (200 мг в день) [47].

Согласно обновленным рекомендациям SCCM (2024) пациентам с СШ назначаются гидрокортизон внутривенно 200 мг в день (непрерывная или разделенная на каждые 6 ч инфузия) при энтеральном применении флудрокортизона 50 мкг ежедневно в течение 7 дней или без такового, или до выписки из отделения интенсивной терапии [48]. Поэтому дебаты относительно схемы применения сГКС при сепсисе и СШ продолжаются.

ОРДС может быть как прямым осложнением ТВП (прямой ОРДС), так и возникнуть вследствие внелегочных осложнений, которые вызовут не прямой ОРДС [5] соответственно, эффективность ГКС в такой ситуации может быть иной. Истинная частота развития ОРДС при ВП неизвестна. По данным обсервационного проспективного исследования ($n = 5\,334$) установлено, что ОРДС возникает как осложнение ВП у 29 % лиц, получающих ИВЛ [49].

По результатам экспериментальных доклинических исследований продемонстрировано, что короткие курсы низких доз сГКС после моделирования липополисахарид-индуцированного острого повреждения легких у крыс приводят к снижению выраженности легочного повреждения и уровня воспаления по данным аутопсии и анализа жидкости бронхоальвеолярного лаважа [50]. При этом длительная терапия высокими дозами ГКС приводит к обратным эффектам [51].

По результатам обширного метаанализа 18 РКИ [50] с участием взрослых пациентов ($n = 2\,826$) с ОРДС любой этиологии (100 % получали инвазивную вентиляцию легких) подтверждено, что при использовании ГКС снижается госпитальная летальность (относительный риск (ОР) – 0,82; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,72–0,95).

Предлагаемые типы и дозы ГКС при ОРДС от исследования к исследованию различаются. Высокая доза составляет примерно 30 мг / кг в сутки в пересчете на метилпреднизолон, а низкая доза – примерно 1–2 мг / кг в сутки [52–54].

Установлено, что при коротких курсах терапии высокими дозами ГКС (10–30 мг преднизолонового эквивалента / 1 кг массы тела в сутки) (≤ 3 дней) увеличивается смертность как при СШ [55], так и при ОРДС [7, 54].

В 2024 г. экспертами SCCM [48] при раннем ОРДС (в течение 24 ч) рекомендуется дексаметазон 20 мг внутривенно ежедневно в течение 5 дней, затем 10 мг внутривенно ежедневно в течение 5 дней до экстубации [56]. В случае раннего ОРДС (в течение 72 ч) [57]

можно применять метилпреднизолон 1 мг / кг внутривенно болюсно, затем по следующей схеме:

- дни 1–14 – непрерывная инфузия 1 мг / кг в сутки;
- дни 15–21 – 0,5 мг / кг в сутки;
- дни 22–25 – 0,25 мг / кг в сутки;
- дни 26–28 – 0,125 мг / кг в сутки.

В случае экстубации между 1-м и 15-м днями лечения следует перейти к 15-му дню режима. При неразрешающемся ОРДС (7–21-й день) [58] требуется применение метилпреднизолона 2 мг / кг внутривенно болюсно, затем по следующей схеме:

- дни 1–14 – 2 мг / кг в сутки каждые 6 ч;
- дни 15–21 – 1 мг / кг в сутки;
- дни 22–28 – 0,5 мг / кг в сутки;
- дни 29–30 – 0,25 мг / кг в сутки;
- дни 31–32 – 0,125 мг / кг в сутки.

В случае экстубации до 14-го дня следует перейти к 15-му дню лекарственной терапии.

Таким образом, наличие таких осложнений ТВП, как СШ и ОРДС, являются веским основанием для применения ГКС, а легочные нагноения (острый абсцесс легких и / или эмпиема плевры и др.), инвазивные микозы, наоборот, считаются противопоказанием для системной терапии ГКС. Кроме того, сопутствующая патология в виде бронхиальной астмы (БА) и / или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) могут служить поводом в определенных случаях для назначения ГКС.

По данным систематического обзора 9 РКИ с участием взрослых пациентов с ТВП ($n = 995$) в период с 1993 г. по ноябрь 2020 г. продемонстрировано снижение смертности от всех причин в течение 30 дней в группе пациентов, дополнительно получающих сГКС по схеме: преднизолон 40–50 мг в сутки или метилпреднизолон 0,5 мг / кг через 12 ч или гидрокортизон 50 мг через 6 ч в течение 5–7 дней [38]. Однако по данным других 16 исследований ($n = 3\,863$) у пациентов с ВП, получавших дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон, гидрокортизон в течение 1–20 дней, дополнительное применение ГКС не оказало влияния на летальность. При этом в случае терапии ГКС снижался риск не только перевода в отделение интенсивной терапии, но и потребности в механической вентиляции легких [19].

Однако по результатам других исследований (12 литературных источников, данные о лечении пациентов ($n = 8\,171$) и смертельных исходов ($n = 1\,083$)) показано увеличение смертности и риска развития внутрибольничных инфекций и необходимости ИВЛ при применении ГКС [20].

Недавно по результатам 2 крупных РКИ предпринята попытка разрешить эти противоречивые результаты, однако тождественных результатов также не получено. Так, по данным рандомизированного исследования, включающего в себя анализ лечения пациентов ($n = 586$) в 42 медицинских центрах США, показано следующее: группой ESCAPE пациенты отделений интенсивной терапии с ТВП были распределены на 2 группы: получавшие метилпреднизолон (начальная внутривенная доза 40 мг в день в течение 7 дней с постепенным снижением дозы в течение 20 дней) и получавшие плацебо [59].

В результате различий ни в первичном исходе 60-дневной летальности (16 % vs 18 %; $p = 0,61$), ни в других клинически важных конечных точках не найдено. Именно поэтому на основании результатов этого исследования экспертами ERS / ESICM / ESCMID / ALAT рекомендовано воздержаться от рутинного применения ГКС при ВП без шока [24].

Однако по данным исследования CAPE COD, результаты которого были опубликованы в мае 2023 г. и не вошли в рекомендации ERS / ESICM / ESCMID / ALAT по ВП, доказано обратное [60]. Пациенты ($n = 800$) 31 медицинского центра Франции с ТВП также были рандомизированы на 2 группы: получавшие гидрокортизон (начальная доза 200 мг в день в течение 4 или 7 дней с последующим снижением дозы с 8-го по 14-й дни) и получавшие плацебо. Исследование было прервано в связи с пандемией COVID-19. Несмотря на это, был проведен запланированный 2-й промежуточный анализ результатов исследования, по результатам которого установлены значительные различия в первичном исходе (28-дневная летальность). Так, в группе больных, получавших гидрокортизон, летальность была достоверно ниже таковой в группе плацебо (6,2 % vs 11,9 %; $p = 0,006$). Польза в отношении выживаемости сохранялась на момент 90-дневной оценки так же, как и в отношении вторичных исходов (начало вазопрессорной терапии или механической вентиляции), что свидетельствовало в пользу положительного эффекта гидрокортизона.

Следует отметить высокую важность анализа причин, предопределивших различия результатов этих двух исследований:

- во-первых, критической разницей было время от обращения пациентов за медицинской помощью и началом введения ГКС. Во французском исследовании CAPE COD ГКС вводились в течение 24 ч после определения соответствия пациентов критериям отбора, в то время как в американском исследовании ESCAPE время введения ГКС увеличивалось до 96 ч. Это различие важно, поскольку более раннее начало лечения с большей вероятностью модулирует воспалительную реакцию и, следовательно, приводит к лучшим результатам;
- во-вторых, общая продолжительность воздействия ГКС также различалась между исследованиями: 20 дней по протоколу исследования в США и в среднем 5 дней во французском исследовании. Вполне закономерно, что при меньшей продолжительности применения ГКС уменьшается риск возникновения побочных эффектов, которые, соответственно, увеличиваются при более длительном применении ГКС.

По данным метаанализа 7 двойных слепых РКИ ($n = 1\,689$), в т. ч. ESCAPE и CAPE COD, выполненных J. Y. Wu (2023), выявлено убедительное статистически значимое снижение смертности пациентов с ТВП без шока, особенно у лиц в возрасте 60 лет и старше, получавших гидрокортизон в течение ≤ 8 дней без постепенного снижения дозы [61].

Важно отметить, что в исследовании DEQUIN (2023) гидрокортизон (по схеме 200 мг в сутки, что

эквивалентно 6 мг дексаметазона, в течение 4–8 дней в зависимости от клинического ответа) назначался пациентам с ТВП без шока, которым была необходима респираторная поддержка, в т. ч. инвазивными или неинвазивными методами [60]. Респираторная поддержка (инвазивная или неинвазивная) включала в себя применение положительного давления в конце выдоха ≥ 5 см вод. ст. или высокопоточной кислородотерапии (вдыхаемая фракция кислорода (FiO_2)) ≥ 50 %; соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) и $\text{FiO}_2 < 300$), что по сути является диагностическим критерием легкой степени ОРДС [5]. При этом из исследования исключались лица с СШ, иммуносупрессией, аспирационной пневмонией, гриппом. Фактически результаты данного исследования аналогичны полученным в исследовании RECOVERY [30], хотя последнее проводилось гораздо позже. Поэтому возникает закономерный вопрос о наступлении времени использования ГКС в качестве стандартного лечения у пациентов с ТВП [62, 63].

В 2023 г. опубликован систематический обзор и парный метаанализ РКИ, посвященный изучению зависимости «доза–эффект» при применении ГКС [64]. В обзор были включены 18 исследований (в т. ч. 2 самых крупных РКИ – ESCAPE и CAPE COD; $n = 4\,661$). Больные получали преднизолон ($n = 1\,971$), гидрокортизон ($n = 1\,178$), метилпреднизолон ($n = 807$) и дексаметазон ($n = 705$). Средняя доза составляла 70,3 мг в сутки в течение 7 дней, что эквивалентно 10 мг дексаметазона в день. По результатам метаанализа показано, что при приеме ГКС, вероятно, снижается летальность при ТВП (относительный риск (ОР) – 0,62; 95%-ный ДИ – 0,45–0,85; средняя достоверность) с возможным уменьшением этого эффекта при более легком течении заболевания (ОР – 1,08; 95%-ный ДИ – 0,83–1,42; низкая достоверность). По результатам метаанализа 12 РКИ ($n = 2\,133$) продемонстрирована лучшая выживаемость пациентов, получающих дексаметазон 6 мг в сутки или его эквивалент в течение 7 дней (ОР – 0,45; 95%-ный ДИ – 0,32–0,68). При относительно более высоких дозах дексаметазона, превышающих 11,5 мг в день в течение 7 дней, ОР смерти увеличивался (см. рисунок).

Показано также, что, помимо смертности, при приеме ГКС снижается потребность в инвазивной ИВЛ и интенсивной терапии.

В ноябре 2023 г. опубликованы результаты работы китайских ученых, в которых сравниваются эффективность и безопасность применения гидрокортизона и метилпреднизолона при ТВП, а также рассматривается методика их отмены [65]. В анализ включены 7 исследований с участием пациентов с ТВП ($n = 1\,628$). Госпитальная смертность в группе ГКС была значительно ниже, чем в контрольной группе лиц, не получавших ГКС (7 исследований (ОР – 0,49; 95%-ный ДИ – 0,27–0,89; $p = 0,02$; $I^2 = 58$ %), умеренная достоверность). Продолжительность ИВЛ в группе ГКС была значительно меньше, чем в контрольной группе (высокая достоверность). Существенных различий в частоте желудочно-кишечных кровотечений

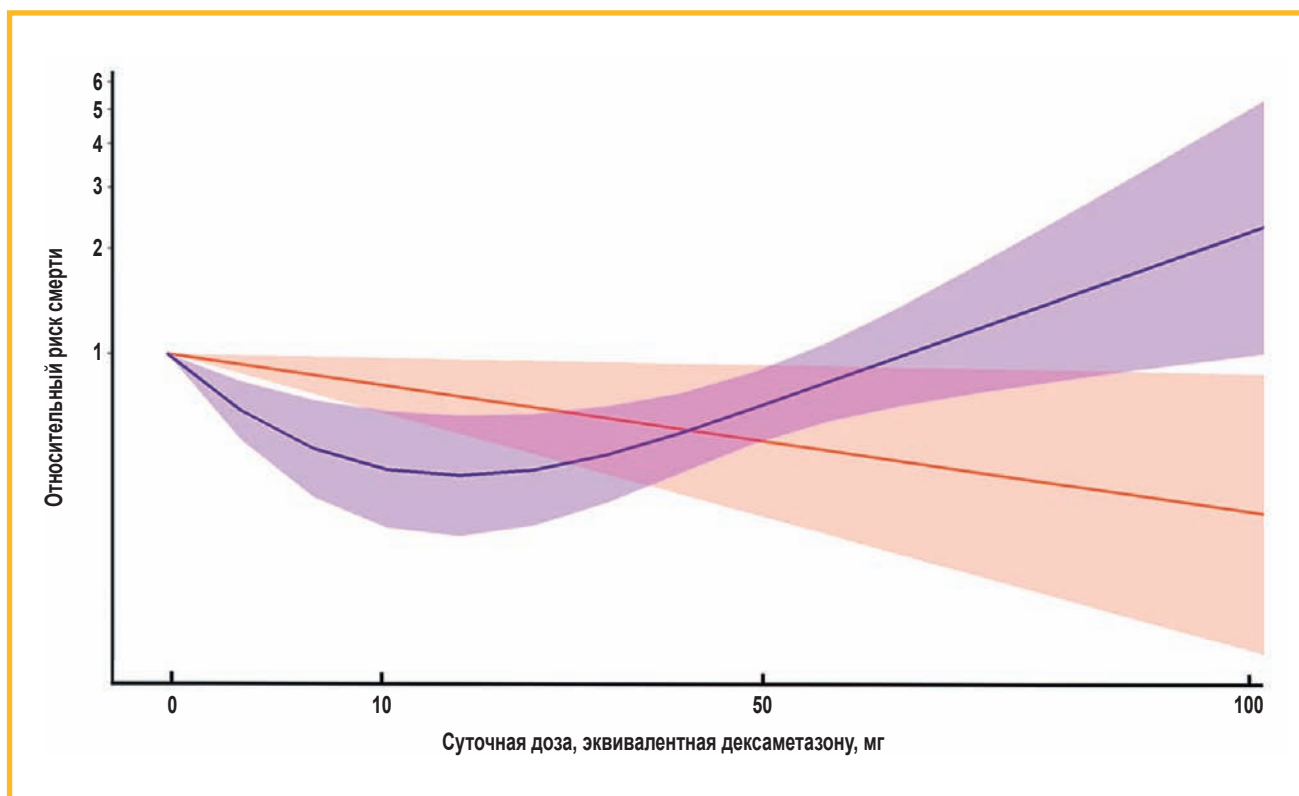


Рисунок. Кривая «доза–эффект» между дозой глюкокортикостероидов и смертностью пациентов с внебольничной пневмонией (адаптировано из [64])

Примечание: фиолетовый цвет представляет нелинейную зависимость «доза–эффект» (95%-ный доверительный интервал) между дозой глюкокортикостероидов и смертностью пациентов. Желтый цвет представляет линейную зависимость «доза–эффект» (95%-ный доверительный интервал) между дозой глюкокортикостероидов и смертностью пациентов.

Figure. A “dose – response” curve for the corticosteroid dose and mortality in patients with community-acquired pneumonia (adapted from [64])
Note: Purple color represents non-linear “dose – response” relationship (95% confidence interval) between the corticosteroid dose and patient mortality. Yellow color represents linear “dose – response” relationship (95% confidence interval) between the corticosteroid dose and patient mortality.

или вторичной инфекции между группами получавших ГКС и контролем не выявлено.

По результатам анализа данных смертность была значительно ниже в подгруппе получавших гидрокортизон по сравнению с контрольной группой (6,0 % vs 14,0 %). Однако существенной разницы в смертности между группой пациентов, принимавших метилпреднизолон, и контролем не установлено (10,7 % vs 10,0 %). Выявлена значительная разница в смертности только среди пациентов, получавших ГКС без постепенного снижения дозы, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию (5,2 % vs 18,6 %).

По результатам метаанализа сделано заключение, что при использовании ГКС снижается смертность у пациентов с ТВП, при этом эффект может зависеть от типа используемых ГКС и методики их отмены (в приоритете короткие курсы низких доз гидрокортизона с одномоментной отменой препарата). Кроме того, дополнительное лечение ГКС может привести к сокращению продолжительности ИВЛ без увеличения риска желудочно-кишечного кровотечения или вторичной инфекции у пациентов с ТВП.

Экспертами SCCM (2024) в самых последних рекомендациях продемонстрировано, что при приеме КС снижается смертность (умеренная достоверность) и сокращаются сроки госпитализации и продолжительность механической вентиляции (низкая досто-

верность) среди пациентов с ТВП бактериальной этиологии. При этом у пациентов, получивших ГКС более длительным курсом (> 7 дней), отмечены более высокие показатели выживаемости по сравнению с теми, кто получал более короткий курс (≤ 7 дней) ($p = 0,04$ для взаимодействия подгрупп; умеренная достоверность) [48].

Заключение

По результатам исследований показано, что адъювантная терапия низкими дозами ГКС, эквивалентных 6 мг дексаметазона, эффективна и относительно безопасна при лечении ТВП, особенно у пациентов с выраженной системной воспалительной реакцией и потребностью в кислородотерапии и / или респираторной поддержке.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям, в настоящее время не следует рутинно применять КС у взрослых пациентов с ВП, за исключением лиц с ВП и рефрактерным СШ. Несомненно, требуется существенный пересмотр данного положения и добавление рекомендаций по применению сГКС при тяжелом течении ВП, в случае развития прямого ОРДС, непосредственно связанного с ВП, а также при наличии сопутствующей хронической обструктивной патологии (ХОБЛ, БА).

Также врачебное сообщество должно исключить использование ГКС у больных гриппом, инвазивным легочным микозом, абсцессом легких и эмпиемой плевры.

Противоречивость некоторых представленных данных диктует необходимость дальнейших исследований с целью определения идеальной когорты пациентов с ВП, которым показано применение сГКС в оптимальных форме, дозировке и режимах введения и отмены.

Список сокращений

АКТГ — адренокортикотропный гормон
БА — бронхиальная астма
ВП — внебольничная пневмония
ГГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГКС — глюкокортикостероиды
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДГЭА — дегидроэпиандростерон
ДГЭАС — дегидроэпиандростерона сульфат
ДИ — доверительный интервал
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон
КС — кортикостероиды
НПН — надпочечниковая недостаточность
ОДН — острая дыхательная недостаточность
ОПП — острое повреждение почек
ОР — относительный риск
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
сГКС — системные глюкокортикостероиды
СШ — септический шок
ТВП — тяжелая внебольничная пневмония
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ALAT (*Latin American Thoracic Association*) — Латиноамериканская торакальная ассоциация
ATS (*American Thoracic Society*) — Американское торакальное общество
CIRCI (*Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency*) — кортикостероидная недостаточность, связанная с критическим заболеванием
COVID-19 (*COronaVIrus Disease 2019*) — новая коронавирусная инфекция (2019)
ERS (*The European Respiratory Society*) — Европейское респираторное общество
ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) — Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний
ESICM (*European Society of Intensive Care Medicine*) — Европейское общество интенсивной терапии
ESIM (*The European Society of Intensive Care Medicine*) — Европейское общество интенсивной терапии
FiO₂ — вдыхаемая фракция кислорода
SCCM (*Society of Critical Care Medicine*) — Общество интенсивной терапии
PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови

Литература

- Cillóniz C., Cardozo C., García-Vidal C. Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of community-acquired pneumonia. *Ann. Res. Hosp.* 2018; (2): 1. DOI: 10.21037/arh.2017.12.03.
- Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З. и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (1): 6–35. DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116.
- Минаков А.А., Вахлевский В.В., Волошин Н.И. и др. Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии. *Медицинский совет*. 2023; 17 (4): 141–153. DOI: 10.21518/ms2023-056.
- Ruiz-Spinelli A., Waterer G., Rello J. Severe community-acquired pneumonia in the post COVID-19 era. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2023; 29 (5): 400–406. DOI: 10.1097/MCC.0000000000001083.
- Battaglini D., Fazzini B., Silva P.L. et al. Challenges in ARDS definition, management, and identification of effective personalized therapies. *Clin. Med.* 2023; 12 (4): 1381. DOI: 10.3390/jcm12041381.
- Buttgereit F., da Silva J.A., Boers M. et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61 (8): 718–722. DOI: 10.1136/ard.61.8.718.
- Pastores S.M., Annane D., Rochwerf B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit. Care Med.* 2018; 46 (1): 146–148. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002737.
- Czock D., Keller F., Rasche F.M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin. Pharmacokinet.* 2005. 44 (1): 61–98. DOI: 10.2165/00003088-200544010-00003.
- Williams D.M. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir. Care*. 2018; 63 (6): 655–670. DOI: 10.4187/respcare.06314.
- Yang J.W., Mao B., Tao R.J. Corticosteroids alleviate lipopolysaccharide-induced inflammation and lung injury via inhibiting NLRP3-inflammasome activation. *J. Cell. Mol. Med.* 2020; 24 (21): 12716–12725. DOI: 10.1111/jcmm.15849.
- Tu G.W., Shi Y., Zheng Y.J. et al. Glucocorticoid attenuates acute lung injury through induction of type 2 macrophage. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 181. DOI: 10.1186/s12967-017-1284-7.
- Волошин Н.И., Пугач В.А., Салухов В.В. и др. Экспериментальное исследование эффективности дексаметазона на модели липополисахарид-индуцированного острого повреждения легких у крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023; 22 (4): 22–30. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-4-22-30.
- Venkatesh B., Finfer S., Cohen J. et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (9): 797–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1705835.
- Kamath S., Hammad Altaq H., Abdo T. Management of sepsis and septic shock: what have we learned in the last two decades? *Microorganisms*. 2023; 11 (9): 2231. DOI: 10.3390/microorganisms11092231.
- Lewis S.R., Pritchard M.W., Thomas C.M. et al. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 7 (7): CD004477. DOI: 10.1002/14651858.cd004477.pub3.
- Lin P., Zhao Y., Li X. et al. Decreased mortality in acute respiratory distress syndrome patients treated with corticosteroids: an updated meta-analysis of randomized clinical trials with trial sequential analysis. *Crit. Care*. 2021; 25 (1): 122. DOI: 10.1186/s13054-021-03546-0.
- Yoshihro S., Taito S., Yatabe T. The influence of steroid type on outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome. *J. Intensive Care*. 2023; 11 (1): 32. DOI: 10.1186/s40560-023-00681-4.
- He Q., Wang C., Wang Y. et al. Efficacy and safety of glucocorticoids use in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2023; 23 (1): 896. DOI: 10.1186/s12879-023-08874-w.
- Saleem N., Kulkarni A., Snow T.A.C. Effect of corticosteroids on mortality and clinical cure in community-acquired pneumonia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized control trials. *Chest*. 2023; 163 (3): 484–497. DOI: 10.1016/j.chest.2022.08.2229.

20. Tang Q., Chen Q., Li Y., Wang Z. Association between glucocorticoids and mortality in patients with severe pneumonia: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Comput. Math. Methods Med.* 2022; 2022: 1191205. DOI: 10.1155/2022/1191205.
21. Chen S., Hu C. Effect of corticosteroids on mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Crit. Care.* 2023; 27 (1): 358. DOI: 10.1186/s13054-023-04645-w.
22. Wu J.Y., Tsai Y.W., Hsu W.H. et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care.* 2023; 27 (1): 274. DOI: 10.1186/s13054-023-04561-z.
23. Bradley J., Khurana S., Cavallazzi R. Adjunctive immunomodulation in severe community-acquired pneumonia. *J. Bras. Pneumol.* 2023; 49 (4): e20230248. DOI: 10.36416/1806-3756/e20230248.
24. Martin-Loeches I., Nagavci B., Torres A. Final approval for corticosteroids in severe CAP? For sure, in septic shock. *Crit. Care.* 2023; 27 (1): 342. DOI: 10.1186/s13054-023-04613-4.
25. Amratia D.A., Viola H., Ioachimescu O.C. Glucocorticoid therapy in respiratory illness: bench to bedside. *J. Investig Med.* 2022; 70 (8): 1662–1680. DOI: 10.1136/jim-2021-002161.
26. Vornicu O., Perriens E., Blackman S. et al. Mortality reduction in severe community-acquired pneumonia: key findings from a large randomized controlled trial and their clinical implications. *Ann. Transl. Med.* 2023; 11 (11): 395. DOI: 10.21037/atm-23-1719.
27. Abdallah M.S., Madi A.F., Rana M.A. The best use of systemic corticosteroids in the intensive care units, review. *J. Steroids Horm Sci.* 2015; 6 (1): 1000149. DOI: 10.4172/2157-7536.1000149.
28. Mager D.E., Lin S.X., Blum R.A. et al. Dose equivalency evaluation of major corticosteroids: pharmacokinetics and cell trafficking and cortisol dynamics. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43 (11): 1216–1227. DOI: 10.1177/0091270003258651.
29. Танин И.Ю., Иванова Л.А., Король И.В. и др. Принципы назначения глюкокортикостероидов у пациентов с COVID-19. *Вестник современной клинической медицины.* 2022; 15 (2): 103–109. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).103-109.
30. RECOVERY Collaborative Group, Horby P. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384: 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
31. Rygaard S.L., Butler E., Granholm A. et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (7): 1003–1016. DOI: 10.1007/s00134-018-5197-6.
32. Salton F., Confalonieri P., Meduri G.U. et al. Theory and practice of glucocorticoids in COVID-19: getting to the heart of the matter-A critical review and viewpoints. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16 (7): 924. DOI: 10.3390/ph16070924.
33. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1998; 10 (2): 230–231. DOI: 10.1038/138032a.
34. Russell G., Lightman S. The human stress response. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15 (9): 525–534. DOI: 10.1038/s41574-019-0228-0.
35. Marik P.E., Pastores S.M., Annane D. et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (6): 1937–1949. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31817603ba.
36. Annane D., Pastores S.M., Arlt W. et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a multi-specialty task force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med.* 2017; 43 (12): 1781–1792. DOI: 10.1007/s00134-017-4914-x.
37. Meduri G.U., Chrousos G.P. General adaptation in critical illness: glucocorticoid receptor-alpha master regulator of homeostatic corrections. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020. 11: 161. DOI: 10.3389/fendo.2020.00161.
38. Harris L.K., Crannage A.J. Corticosteroids in community-acquired pneumonia: a review of current literature. *J. Pharm. Technol.* 2021; 37 (3): 152–160. DOI: 10.1177/8755122521995587.
39. Mueller C., Blum C.A., Trummel M. et al. Association of adrenal function and disease severity in community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2014; 9 (6): e99518. DOI: 10.1371/journal.pone.0099518.
40. Beishuizen A., Thijs L.G., Vermes I. Decreased levels of dehydroepiandrosterone sulphate in severe critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve? *Crit. Care.* 2002; 6 (5): 434–438. DOI: 10.1186/cc1530.
41. Draghici S., Nguyen T.M., Sonna L.A. et al. COVID-19: Disease pathways and gene expression changes predict methylprednisolone can improve outcome in severe cases. *Bioinformatics.* 2021; 37 (17): 2691–2698. DOI: 10.1093/bioinformatics/btab163.
42. Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Салухов В.В., Волошин Н.И. Роль сурфактанта в патогенезе бронхолегочной патологии. *Медицинский совет.* 2023; (20): 52. DOI: 10.21518/ms2023-340.
43. Young A., Marsh S. Steroid use in critical care. *BJA Educ.* 2018; 18 (5): 129–134. DOI: 10.1016/j.bjae.2018.01.005.
44. Lansbury L., Rodrigo C., Leonardi-Bee J. et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 2 (2): Cd010406. DOI: 10.1002/14651858.CD010406.
45. 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 (7): 677–686. DOI: 10.1001/jama.2015.88.
46. Martin-Loeches I., Torres A., Nagavci B. et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur. Respir J.* 2023; 61 (4): 2200735. DOI: 10.1183/13993003.00735-2022.
47. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (11): 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
48. Chaudhuri D., Nei A.M., Rochwerf B. et al. 2024 focused update: guidelines on use of corticosteroids in sepsis, acute respiratory distress syndrome, and community-acquired pneumonia. *Crit. Care Med.* 2024; 52 (5): e219–233. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006172.
49. Cilloniz C., Ferrer M., Liapikou A. et al. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (3): 1702215. DOI: 10.1183/13993003.02215-2017.
50. Салухов В.В., Волошин Н.И., Шперлинг М.И. Эффективность применения различных схем системной противовоспалительной терапии глюкокортикоидами при развитии острого ЛПС-индуцированного повреждения легких в эксперименте. *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2022; 41 (2): 111–116. DOI: 10.17816/rmmar104619.
51. Hong S., Jian C., Wang H. Effects of different doses of methylprednisolone therapy on acute respiratory distress syndrome: results from animal and clinical studies. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 348. DOI: 10.1186/s12890-022-02148-y.
52. Chaudhuri D., Sasaki K., Karkar A. et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (5): 521–537. DOI: 10.1007/s00134-021-06394-2.
53. Tasaka S., Ohshimo S., Takeuchi M. et al. ARDS clinical practice guideline 2021. *J. Intensive Care.* 2022; 10 (1): 32. DOI: 10.1186/s40560-022-00615-6.
54. Meduri G.U., Annane D., Confalonieri M. et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (12): 2284–2296. DOI: 10.1007/s00134-020-06289-8.
55. Vandewalle J., Libert C. Glucocorticoids in sepsis: to be or not to be. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1318. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01318.
56. Villar J., Ferrando C., Martínez D. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 267–276. DOI: 10.1016/s2213-2600(19)30417-5.
57. Meduri G.U., Headley A.S., Golden E. et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998; 280 (2): 159–165. DOI: 10.1001/jama.280.2.159.
58. Meduri G.U., Golden E., Freire A.X. et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: Results of a randomized controlled trial. *Chest.* 2007; 131 (4): 954–959. DOI: 10.1378/chest.06-2100.
59. Meduri G.U., Shih M.C., Bridges L. et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-ac-

quired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2022; 48 (8): 1009–1023. DOI: 10.1007/s00134-022-06684-3.

60. Dequin P.F., Meziani F., Quenot J.P. et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (21): 1931–1941. DOI: 10.1056/NEJMoa2215145.
61. Wu J.Y., Tsai Y.W., Hsu W.H. et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care.* 2023; 27 (1): 274. DOI: 10.1186/s13054-023-04561-z.
62. Metlay J.P., Waterer G.W. Time to treat severe community-acquired pneumonia with steroids? *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (21): 2001–2002. DOI: 10.1056/NEJMe2302544.
63. Bradley J., Khurana S., Cavallazzi R. Adjunctive immunomodulation in severe community-acquired pneumonia. *J. Bras. Pneumol.* 2023; 49 (4): e20230248. DOI: 10.36416/1806-3756/e20230248.
64. Pitre T., Abdali D., Chaudhuri D. et al. Corticosteroids in community-acquired bacterial pneumonia: a systematic review, pairwise and dose-response meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.* 2023; 38 (11): 2593–2606. DOI: 10.1007/s11606-023-08203-6.
65. Gu X., Yang P., Yu L. et al. Glucocorticoids can reduce mortality in patients with severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Research Square.* (Version 1). [Preprint. Posted: 2023, Nov. 10]. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3576792/v1.

Поступила: 20.02.24
Принята к печати: 24.04.24

References

1. Cillóniz C., Cardozo C., García-Vidal C. Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of community-acquired pneumonia. *Ann. Res. Hosp.* 2018; (2): 1. DOI: 10.21037/arrh.2017.12.03.
2. Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovskiy B.Z. et al. [Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists]. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2022; (1): 6–35. DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116 (in Russian).
3. Minakov A.A., Vakhlevskii V.V., Voloshin N.I. et al. [Modern view on the etiology and immunological aspects of pneumonia] *Meditsinskiy sovet.* 2023; (4): 141–153. DOI: 10.21518/ms2023-056 (in Russian).
4. Ruiz-Spinelli A., Waterer G., Rello J. Severe community-acquired pneumonia in the post COVID-19 era. *Curr. Opin Crit. Care.* 2023; 29 (5): 400–406. DOI: 10.1097/MCC.0000000000001083.
5. Battaglini D., Fazzini B., Silva P.L. et al. Challenges in ARDS definition, management, and identification of effective personalized therapies. *Clin. Med.* 2023; 12 (4): 1381. DOI: 10.3390/jcm12041381.
6. Buttgerit F., da Silva J.A., Boers M. et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61 (8): 718–722. DOI: 10.1136/ard.61.8.718.
7. Pastores S.M., Annane D., Rochwerg B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit. Care Med.* 2018; 46 (1): 146–148. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002737.
8. Czock D., Keller F., Rasche F.M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin. Pharmacokinet.* 2005. 44 (1): 61–98. DOI: 10.2165/00003088-200544010-00003.
9. Williams D.M. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir. Care.* 2018; 63 (6): 655–670. DOI: 10.4187/respcare.06314.
10. Yang J.W., Mao B., Tao R.J. Corticosteroids alleviate lipopolysaccharide-induced inflammation and lung injury via inhibiting NLRP3-inflammasome activation. *J. Cell. Mol. Med.* 2020; 24 (21): 12716–12725. DOI: 10.1111/jcmm.15849.
11. Tu G.W., Shi Y., Zheng Y.J. et al. Glucocorticoid attenuates acute lung injury through induction of type 2 macrophage. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 181. DOI: 10.1186/s12967-017-1284-7.
12. Voloshin N.I., Pugach V.A., Salukhov V.V. et al. [The experimental study of dexamethasone effectiveness in a model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2023; 22 (4): 22–30. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-4-22-30 (in Russian).
13. Venkatesh B., Finfer S., Cohen J. et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (9): 797–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1705835.
14. Kamath S., Hammad Altaq H., Abdo T. Management of sepsis and septic shock: what have we learned in the last two decades? *Microorganisms.* 2023; 11 (9): 2231. DOI: 10.3390/microorganisms11092231.
15. Lewis S.R., Pritchard M.W., Thomas C.M. et al. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 7 (7): CD004477. DOI: 10.1002/14651858.cd004477.pub3.
16. Lin P., Zhao Y., Li X. et al. Decreased mortality in acute respiratory distress syndrome patients treated with corticosteroids: an updated meta-analysis of randomized clinical trials with trial sequential analysis. *Crit. Care.* 2021; 25 (1): 122. DOI: 10.1186/s13054-021-03546-0.
17. Yoshihiro S., Taito S., Yatabe T. The influence of steroid type on outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome. *J. Intensive Care.* 2023; 11 (1): 32. DOI: 10.1186/s40560-023-00681-4.
18. He Q., Wang C., Wang Y. et al. Efficacy and safety of glucocorticoids use in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2023; 23 (1): 896. DOI: 10.1186/s12879-023-08874-w.
19. Saleem N., Kulkarni A., Snow T.A.C. Effect of corticosteroids on mortality and clinical cure in community-acquired pneumonia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized control trials. *Chest.* 2023; 163 (3): 484–497. DOI: 10.1016/j.chest.2022.08.2229.
20. Tang Q., Chen Q., Li Y., Wang Z. Association between glucocorticoids and mortality in patients with severe pneumonia: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Comput. Math. Methods Med.* 2022; 2022: 1191205. DOI: 10.1155/2022/1191205.
21. Chen S., Hu C. Effect of corticosteroids on mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Crit. Care.* 2023; 27 (1): 358. DOI: 10.1186/s13054-023-04645-w.
22. Wu J.Y., Tsai Y.W., Hsu W.H. et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care.* 2023; 27 (1): 274. DOI: 10.1186/s13054-023-04561-z.
23. Bradley J., Khurana S., Cavallazzi R. Adjunctive immunomodulation in severe community-acquired pneumonia. *J. Bras. Pneumol.* 2023; 49 (4): e20230248. DOI: 10.36416/1806-3756/e20230248.
24. Martin-Loeches I., Nagavci B., Torres A. Final approval for corticosteroids in severe CAP? For sure, in septic shock. *Crit. Care.* 2023; 27 (1): 342. DOI: 10.1186/s13054-023-04613-4.
25. Amratia D.A., Viola H., Ioachimescu O.C. Glucocorticoid therapy in respiratory illness: bench to bedside. *J. Investig. Med.* 2022; 70 (8): 1662–1680. DOI: 10.1136/jim-2021-002161.
26. Vornicu O., Perriens E., Blackman S. et al. Mortality reduction in severe community-acquired pneumonia: key findings from a large randomized controlled trial and their clinical implications. *Ann. Transl. Med.* 2023; 11 (11): 395. DOI: 10.21037/atm-23-1719.
27. Abdallah M.S., Madi A.F., Rana M.A. The best use of systemic corticosteroids in the intensive care units, review. *J. Steroids Horm. Sci.* 2015; 6 (1): 1000149. DOI: 10.4172/2157-7536.1000149.
28. Mager D.E., Lin S.X., Blum R.A. et al. Dose equivalency evaluation of major corticosteroids: pharmacokinetics and cell trafficking and cortisol dynamics. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43 (11): 1216–1227. DOI: 10.1177/0091270003258651.
29. Tanin I.Y., Ivanova L.A., Korol I.V. et al. [Principles of glucocorticoid administration in patients with COVID-19]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2022; 15 (2): 103–109. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).103-109 (in Russian).
30. RECOVERY Collaborative Group, Horby P. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384: 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
31. Rygaard S.L., Butler E., Granholm A. et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (7): 1003–1016. DOI: 10.1007/s00134-018-5197-6.
32. Salton F., Confalonieri P., Meduri G.U. et al. Theory and practice of glucocorticoids in COVID-19: getting to the heart of the matter-A

- critical review and viewpoints. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16 (7): 924. DOI: 10.3390/ph16070924.
33. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1998; 10 (2):230–231. DOI: 10.1038/138032a.
 34. Russell G., Lightman S. The human stress response. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15 (9): 525–534. DOI: 10.1038/s41574-019-0228-0.
 35. Marik P.E., Pastores S.M., Annane D. et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (6): 1937–1949. DOI: 10.1097/CCM.0b013e-31817603ba.
 36. Annane D., Pastores S.M., Arlt W. et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a multi-specialty task force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med.* 2017; 43 (12): 1781–1792. DOI: 10.1007/s00134-017-4914-x.
 37. Meduri G.U., Chrousos G.P. General adaptation in critical illness: glucocorticoid receptor-alpha master regulator of homeostatic corrections. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. 11: 161. DOI: 10.3389/fendo.2020.00161.
 38. Harris L.K., Crannage A.J. Corticosteroids in community-acquired pneumonia: a review of current literature. *J. Pharm. Technol.* 2021; 37 (3): 152–160. DOI: 10.1177/8755122521995587.
 39. Mueller C., Blum C.A., Trummel M. et al. Association of adrenal function and disease severity in community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e99518. DOI: 10.1371/journal.pone.0099518.
 40. Beishuizen A., Thijs L.G., Vermes I. Decreased levels of dehydroepiandrosterone sulphate in severe critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve? *Crit. Care*. 2002; 6 (5): 434–438. DOI: 10.1186/cc1530.
 41. Draghici S., Nguyen T.M., Sonna L.A. et al. COVID-19: Disease pathways and gene expression changes predict methylprednisolone can improve outcome in severe cases. *Bioinformatics*. 2021; 37 (17): 2691–2698. DOI: 10.1093/bioinformatics/btab163.
 42. Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V., Salukhov V.V., Voloshin N.I. [Role of surfactant in the pathogenesis of bronchopulmonary pathology]. *Meditsinskiy sovet*. 2023; (20): 52–66. DOI: 10.21518/ms2023-340 (in Russian).
 43. Young A., Marsh S. Steroid use in critical care. *BJA Educ.* 2018; 18 (5): 129–134. DOI: 10.1016/j.bjae.2018.01.005.
 44. Lansbury L., Rodrigo C., Leonardi-Bee J. et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 2 (2): Cd010406. DOI: 10.1002/14651858.CD010406.
 45. 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 (7): 677–686. DOI: 10.1001/jama.2015.88.
 46. Martin-Loeches I., Torres A., Nagavci B. et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2023; 61 (4): 2200735. DOI: 10.1183/13993003.00735-2022.
 47. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (11): 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
 48. Chaudhuri D., Nei A.M., Rochweg B. et al. 2024 focused update: guidelines on use of corticosteroids in sepsis, acute respiratory distress syndrome, and community-acquired pneumonia. *Crit. Care Med.* 2024; 52 (5): e219–233. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006172.
 49. Cilloniz C., Ferrer M., Liapikou A. et al. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (3): 1702215. DOI: 10.1183/13993003.02215-2017.
 50. Salukhov V.V., Voloshin N.I., Shperling M.I. [Effectiveness of various regimens of systemic anti-inflammatory therapy with glucocorticoids in the development of acute LPS-induced lung damage in the experiment]. *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2022; 41 (2): 111–116. DOI: 10.17816/rmmar104619 (in Russian).
 51. Hong S., Jian C., Wang H. Effects of different doses of methylprednisolone therapy on acute respiratory distress syndrome: results from animal and clinical studies. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 348. DOI: 10.1186/s12890-022-02148-y.
 52. Chaudhuri D., Sasaki K., Karkar A. et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (5): 521–537. DOI: 10.1007/s00134-021-06394-2.
 53. Tasaka S., Ohshimo S., Takeuchi M. et al. ARDS clinical practice guideline 2021. *J. Intensive Care.* 2022; 10 (1): 32. DOI: 10.1186/s40560-022-00615-6.
 54. Meduri G.U., Annane D., Confalonieri M. et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (12): 2284–2296. DOI: 10.1007/s00134-020-06289-8.
 55. Vandewalle J., Libert C. Glucocorticoids in sepsis: to be or not to be. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1318. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01318.
 56. Villar J., Ferrando C., Martínez D. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 267–276. DOI: 10.1016/s2213-2600(19)30417-5.
 57. Meduri G.U., Headley A.S., Golden E. et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 280 (2): 159–165. DOI: 10.1001/jama.280.2.159.
 58. Meduri G.U., Golden E., Freire A.X. et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: Results of a randomized controlled trial. *Chest*. 2007; 131 (4): 954–959. DOI: 10.1378/chest.06-2100.
 59. Meduri G.U., Shih M.C., Bridges L. et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2022; 48 (8): 1009–1023. DOI: 10.1007/s00134-022-06684-3.
 60. Dequin P.F., Meziani F., Quenot J.P. et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (21): 1931–1941. DOI: 10.1056/NEJMoa2215145.
 61. Wu J.Y., Tsai Y.W., Hsu W.H. et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care*. 2023; 27 (1): 274. DOI: 10.1186/s13054-023-04561-z.
 62. Metlay J.P., Waterer G.W. Time to treat severe community-acquired pneumonia with steroids? *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (21): 2001–2002. DOI: 10.1056/NEJMe2302544.
 63. Bradley J., Khurana S., Cavallazzi R. Adjunctive immunomodulation in severe community-acquired pneumonia. *J. Bras. Pneumol.* 2023; 49 (4): e20230248. DOI: 10.36416/1806-3756/e20230248.
 64. Pitre T., Abdali D., Chaudhuri D. et al. Corticosteroids in community-acquired bacterial pneumonia: a systematic review, pairwise and dose-response meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.* 2023; 38 (11): 2593–2606. DOI: 10.1007/s11606-023-08203-6.
 65. Gu X., Yang P., Yu L. et al. Glucocorticoids can reduce mortality in patients with severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Research Square*. (Version 1). [Preprint. Posted: 2023, Nov. 10]. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3576792/v1.

Received: February 20, 2024

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Рудаков Юрий Викторович — к. м. н., доцент 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.:

(921) 415-45-97; e-mail: rudakov_yura@mail.ru (SPIN: 5864-3853; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>)

Yuri V. Rudakov, Candidate of Medicine, Associate Professor, 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Federal State Budgetary Military Educational Institution

of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M.Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (921) 415-45-97; e-mail: rudakov_yura@mail.ru (SPIN: 5864-3853; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>)

Салухов Владимир Владимирович — д. м. н., профессор, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С.Молчанова Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (921) 415-45-97; e-mail: vlasaluk@yandex.ru (SPIN: 4531-6011; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>)

Vladimir V. Salukhov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S.Molchanov, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M.Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (921) 415-45-97; e-mail: vlasaluk@yandex.ru (SPIN: 4531-6011; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>)

Харитонов Михаил Анатольевич — д. м. н., профессор, профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С.Молчанова Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (921) 415-45-97; e-mail: micjul11@yandex.ru (SPIN: 7678-2278; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>)

Mikhail A. Kharitonov, Doctor of Medicine, Professor, Professor, 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S.Molchanov, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M.Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (921) 415-45-97; e-mail: micjul11@yandex.ru (SPIN: 7678-2278; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>)

Волошин Никита Игоревич — адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С.Молчанова Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (921) 415-45-97; e-mail: nikitavoloshin1990@gmail.com (SPIN: 6061-4342; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>)

Nikita I. Voloshin, Adjunct, 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S.Molchanov, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M.Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (921) 415-45-97; e-mail: nikitavoloshin1990@gmail.com (SPIN: 6061-4342; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Авдеев С.Н., Салухов В.В., Харитонов М.А. — концепция статьи

Рудаков Ю.В., Волошин Н.И. — написание текста

Рудаков Ю.В., Волошин Н.И. — обзор литературы

Волошин Н.И. — перевод на английский язык

Рудаков Ю.В., Харитонов М.А. — редактирование

Авдеев С.Н., Салухов В.В., Харитонов М.А. — утверждение окончательного варианта статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Avdeev S.N., Salukhov V.V., Kharitonov M.A. — concept of the article

Rudakov Yu.V., Voloshin N.I. — text development

Voloshin N.I. — translation into English

Rudakov Yu.V., Kharitonov M.A. — editing

Avdeev S.N., Salukhov V.V., Kharitonov M.A. — approval of the final version of the article

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.