

Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века

А.Г. ЧУЧАЛИН

НИИ пульмонологии Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье представлен анализ системных обзоров и метаанализов, опубликованных за последние три года по стратегическим вопросам пневмонии. Обсуждаются распространенность, смертность, особенности этиологии, диагностики и лечения больных приобретенной пневмонией, больничной (нозокомиальной) пневмонией, пневмонией, связанной с уходом за больным, пневмонией, связанной с проведением искусственной вентиляции легких, и микоплазменной пневмонией. Большое число исследований подчеркивает актуальность этой проблемы в современной клинической практике.

Ключевые слова: пневмония, связанная с проведением искусственной вентиляции легких, больничная (нозокомиальная) пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, распространенность, смертность, диагностика, лечение.

Pneumonia: The urgent problem of 21-st century medicine

A.G. CHUCHALIN

Pulmonology Research Institute, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper analyzes the systematic reviews and meta-analyses on the strategic issues of pneumonia, which have been published in the past 3 years. It discusses the prevalence and mortality rates of acquired pneumonia, hospital-acquired (nosocomial) pneumonia, healthcare-associated pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and Mycoplasma pneumonia, and the specific features of their etiology, diagnosis, and treatment. A large number of investigations emphasize the relevance of this problem in current clinical practice.

Keywords: ventilator-associated pneumonia, hospital-acquired (nosocomial) pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, prevalence, mortality, diagnosis, treatment.

АБП — антибактериальные препараты
АБТ — антибактериальная терапия
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
БП — больничная (нозокомиальная) пневмония
ГКС — глюкокортикостероиды
ИМТ — индекс массы тела
МП — микоплазменная пневмония
ПнП — пневмококковая пневмония
ПП — приобретенная пневмония
ПЦР — полимеразная цепная реакция

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
НАР — пневмония, связанная с уходом за больным (healthcare-associated pneumonia)
IL — интерлейкин
MRSA — резистентные к метициллину штаммы стафилококка
TNF α — α -фактор некроза опухоли
ВАР — пневмония, связанная с проведением искусственной вентиляции легких (ventilator-associated pneumonia)

Данная статья представляет квинтэссенцию публикаций системных обзоров и метаанализов, проведенных за последние 3 года по проблеме пневмонии. Общее число обзоров превысило 25, что лишний раз подчеркивает насколько в современной клинической практике актуальна тема пневмонии.

М. Rozenbaum и соавт. [1] приводят данные по эпидемиологии пневмонии в Европе и Северной Америке. Среди взрослого населения пневмония встречается у 5—10 человек на 1000 жителей. Если эти данные экстраполировать на Россию с населением, превышающем 140 млн человек, то можно утверждать, что более 1,5 млн взрослого населения страны ежегодно переносят пневмонию. В лечебные стационары страны поступают около 400 тыс. человек; в 2014 г. умерли от пневмонии чуть больше 40 тыс. человек. Данные медицинской статистики по стране подчеркивают остроту этой проблемы в здравоохранении России. Если их суммировать и сопоставить с международными эпидемиологическими исследованиями, то можно констатировать следующее: своевременно диагно-

пневмонии не ставится приблизительно у 1 млн человек, смертность от пневмонии достигла 10% (речь идет о тяжелых формах заболевания). Наконец, следует подчеркнуть, что за последние 2 года смертность от пневмонии становится все выше и выше. В цитируемом системном обзоре речь идет о роли *Streptococcus pneumoniae* как этиологического фактора пневмонии. Данные приводятся по странам Западной Европы. Картина выглядит достаточно разншерстной. Так, при анализе более 3 тыс. статей приводятся данные по распространенности пневмококковой пневмонии (ПнП) от 5 до 60%. Авторы обзора справедливо отмечают, что такая высокая вариабельность по этиологии ПнП связана в основном с методологией постановки диагноза, а также с учетом применения 13-валентной конъюгированной антипневмококковой вакцины. В ме-

Контактная информация:

Чучалин Александр Григорьевич — д.м.н., проф., акад. РАН, дир. НИИ пульмонологии ФМБА России; e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

таанализ включены лишь те работы, в которых использовались микробиологические методы с исследованием мокроты и крови, серологические, включая исследование в моче пневмококкового антигена, и в диагностических целях, применена полимеразная цепная реакция (ПЦР). Данный подход позволил из 3738 статей исключить 88% и только 73 публикации включены в метаанализ. *S. pneumoniae* как этиологический фактор пневмонии установлен у 6,5% больных. Однако подчеркивается, что частота ПнП возрастает у больных с тяжелыми формами заболевания. Определенную роль играет вакцинация антипневмококковыми вакцинами; особая роль отводится 13-валентной конъюгированной антипневмококковой вакцине; с ней связано не только формирование специфического антипневмококкового иммунитета, но и ее активное влияние на формирование неспецифического иммунитета. В популяциях, в которых применялась данная вакцина, распространенность ПнП гораздо ниже, чем среди тех больных, которые не прививались вакциной.

Критерием качества оказания помощи больному с пневмонией является начало терапии антибиотиками. Врач, который поставил диагноз пневмонии, должен в течение ближайших 4 ч приступить к назначению антибактериальных препаратов (АБП). Начальная терапия всегда носит эмпирический характер; повышение ее эффективности связано с ранней диагностикой этиологического фактора пневмонии. Общепринятыми методами этиологической расшифровки пневмонии является микробиологическое исследование мокроты (чувствительность метода не превышает 50%), а также исследование крови для выявления бактериемии (чувствительность метода держится в пределах 30%). Промежуточное место занимает метод бактериоскопии; окраска мокроты по Граму позволяет врачу ориентироваться в выборе эмпирической антибактериальной терапии (АБТ). Необходимо подчеркнуть, что в нашей стране внедрение метода бактериоскопии связано с именем С.П. Боткина. В последние годы активно внедряются метод ПЦР и исследование пневмококкового антигена в моче; иммунохроматографически определяется полисахарид С пневмококка. Время, которое уходит на постановку теста Binax, не превышает 15 мин, т.е. его можно рассматривать в качестве экспресс-метода диагностики и по времени, которое уходит на постановку данного теста, он сопоставим с бактериоскопией.

В системном обзоре А. Sinclair и соавт. [2] приводится метаанализ 27 публикаций, в которых устанавливались чувствительность и специфичность теста с определением пневмококкового антигена в моче. Работы, включенные в метаанализ, указывают, что специфичность теста составила 94,2%, а чувствительность превысила 72%. Результаты Binax как диагностического теста коррелируют с микробиологическими данными. В перспективе, исходя из этих данных, можно ожидать повышения эффективности начальной эмпирической терапии у больных с ПнП. В России А.И. Синопальниковым, Р.С. Козловым и др. накоплен положительный опыт по применению теста Binax в этиологической расшифровке пневмонии, вызванной пневмококком.

В метаанализе, составленном N. Horita и соавт. [3], рассмотрены вопросы специфичности и чувствительности мочевого теста на антиген *S. pneumoniae*. Авторы метаанализа проработали 195 публикаций, из которых только

10 соответствовали критериям включения. Основным вывод, который приводится в данном метаанализе, указывает на высокую специфичность и относительно низкую чувствительность данного диагностического метода с использованием теста на антиген пневмококка в моче.

В этиологии пневмонии вторым по распространенности возбудителем является *Mycoplasma pneumoniae*; особенно часто данный возбудитель встречается у детей, подростков и молодых людей. Следует подчеркнуть, что роль *M. pneumoniae* среди взрослой популяции остается мало изученной темой. В литературе дискутируется вопрос о роли антипневмококковых вакцин в росте числа больных микоплазменной пневмонией (МП).

В систематическом обзоре E. Biondi и соавт. [4] приведен метаанализ по МП и оценке эффективности АБТ. Авторы указывают на распространенность пневмонии, возбудителем которой явилась *M. pneumoniae*; она колеблется от 10 до 40%. В США в год госпитализируется более 150 тыс. детей с диагнозом пневмонии, и каждый второй или третий ребенок болен МП. Системный обзор построен на анализе более 4 тыс. публикаций, из которых только 16 отвечали критериям для проведения метаанализа. Эффективность терапии оценивалась по таким параметрам, как продолжительность фебрильного периода, кашля, obstructивных нарушений вентилиционной функции легких, продукции мокроты, данных визуализирующих методов исследования и лабораторной диагностики. Основной задачей, которая решалась в настоящем метаанализе, было установление эффективности макролидов в лечении больных МП. Новое поколение макролидов достаточно широко применяются в лечении как инфекционных заболеваний верхнего отдела дыхательных путей, так и при пневмониях (нижний отдел дыхательных путей). Антибактериальным лекарственным средством сравнения служили β-лактамы антибиотиков. Метаанализ показал, что при монотерапии макролидами в более короткие сроки происходит снижение температуры, однако остается относительно слабая доказательная база по эффективности и полному выздоровлению от пневмонии. Лучшие результаты достигнуты при комбинированной терапии макролидов с β-лактамами.

Пневмония, связанная с уходом за больным (health-care-associated pneumonia — НАР), поражает больных, находящихся на лечении в социальных домах или же регулярно посещающих гемодиализные центры или в домашних условиях при получении такого лечения, как длительная кислородотерапия, неинвазивная вентиляция легких и др. По структуре возбудителей и патобиологическим характеристикам НАР может быть отнесена к разновидности больничной (нозокомиальной) пневмонии (БП). Выделение НАР в самостоятельную группу обусловлено некоторыми особенностями возбудителей данной пневмонии, а также клинической картиной и методов профилактики и лечения.

В структуре возбудителей НАР доминирует грамотрицательная флора и установлен высокий уровень резистентности к АБТ. Наиболее частыми возбудителями являются резистентные к метициллину штаммы стафилококка (MRSA) *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* и др.

Большинство исследований, которые посвящены НАР, подвергаются критическому анализу; он основыва-

ется на отсутствии четких определений этой разновидности пневмонии, а также на установлении резистентности возбудителей НАР к АБТ. В метаанализе, представленном группой авторов [5], обобщены 16 520 публикаций, из которых только 24 соответствовали критериям включения; число больных НАР составило 22 456. Наиболее частыми возбудителями явились MRSA, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*. Такие возбудители, как *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, которые характерны для приобретенной пневмонии (ПП), у больных НАР встречались значительно реже. Резистентность к АБТ варьировала в анализируемых исследованиях. Резистентность MRSA регистрировалась в 30% (0,7—30%), *P. aeruginosa* — в 23%.

Все авторы отмечают тяжесть течения НАР и высокую летальность по сравнению с таковыми при ПП. Факторы, влияющие на столь тяжелое течение НАР, в настоящее время широко обсуждаются. Большая роль отводится возбудителям пневмонии, их резистентности к АБТ, а также дисрегуляции иммунитета.

В другом метаанализе, проведенном группой A. Troitino и соавт. [6], использован материал, опубликованный в 1896 статьях; критериям включения отвечали только 344, и в них суммарно исследование проведено у 15 850 больных НАР. Авторы пришли к необходимости наладить процесс валидации НАР. Серьезной проблемой остается оценка эффективности проводимой терапии и ее влияния на исход НАР. Это положение имеет большое значение, так как во многих публикациях затрагивается вопрос о резистентности микроорганизмов к АБТ. Другой актуальной темой при трактовке НАР является этиологическая расшифровка и изменения иммунного статуса больного пневмонией; недостаточно изучены механизмы множественной лекарственной устойчивости. Наконец, необходимо провести эпидемиологическое исследование по НАР, которое позволило бы понять не только распространенность того или иного возбудителя пневмонии, но и определить стратегию профилактики НАР.

Большое внимание уделяется тяжести пневмонии. Осложнения пневмонии и смертельные исходы чаще встречаются при тяжелом течении заболевания. В литературе, посвященной исследованию факторов риска тяжелого течения пневмонии, особое внимание уделено роли как ожирения, так и гипотрофии. Избыточная масса тела как фактор риска развития пневмонии привлекла к себе внимание в период пандемии свиного гриппа (2009 г.). Тогда обращалось внимание, что наиболее высокая смертность отмечалась у лиц, переносящих грипп, с избыточной массой тела.

В метаанализе, проведенном группой авторов во главе с D. Phung [7], обсуждены и проанализированы данные по роли массы тела в течении пневмонии. Авторы исходили из следующей классификации ВОЗ индекса массы тела (ИМТ): 18,5—24,9 — физиологическая норма; от 25 до 29,9 — избыточная масса тела; более 30 — ожирение; менее 18 — гипотрофия.

Ожирение как фактор риска тяжелого течения пневмонии связывают с иммуносупрессией как Т-, так и В-лимфоцитов, поэтому предполагается повышенная восприимчивость больных к вирусным респираторным заболеваниям. В метаанализе использован материал, опубликованный в 1531 статье, однако критериям включения соответствовали только 163.

В метаанализе приводятся следующие выводы. При низких ИМТ больные более восприимчивы к туберкулезу и другим респираторным инфекционным заболеваниям. Ожирение является фактором риска тяжелого течения пневмонии; у больных этой категории чаще прибегали к искусственной вентиляции легких. Следует подчеркнуть, что, если при низких ИМТ на первое место выходят механизмы недостаточного питания, то при ожирении ведущий механизм связан с нарушенным гомеостазом иммунной системы.

В другом метаанализе, составленном Wei Nie и соавт. [8], также проводилась оценка влияния ожирения на частоту возникновения пневмонии, ее течение и на смертность от пневмонии. Авторы подчеркивают противоречивость данных литературы по влиянию избыточной массы тела на исходы пневмонии. Они проанализировали 1034 публикации, из которых только 22 соответствовали критериям включения. Основной вывод, который приводится в данном метаанализе, состоит в том, что люди с избыточной массой тела предрасположены к развитию пневмонии. Однако подчеркивается, что избыточная масса тела не является причиной смертельных исходов при пневмонии.

В метаанализе, опубликованном группой авторов во главе с G. Mannu [9], рассматривается роль мультилобарной пневмонии в течении ПП. Авторы проанализировали 67 тыс. научных статей, опубликованных в период с 2002 по 2012 г. Однако только 22 публикации соответствовали критериям включения. Мужчины чаще, чем женщины, переносили мультилобарную пневмонию (от 50 до 70%). В метаанализе подчеркивается значительное увеличение числа смертельных исходов у лиц, переносящих мультилобарную пневмонию. Основным возбудителем был *S. pneumoniae*. Во всех анализированных работах подчеркивается длительный этап выздоровления.

В научной литературе обсуждается генетическая предрасположенность к развитию и исходам инфекционных заболеваний у человека: сепсис, пневмония, менингит и др. Большинство исследований сосредоточено на роли α -фактора некроза опухоли (TNF α), который играет ключевую роль в формировании воспалительного процесса. В метаанализе, проведенном L. Li и соавт. [10], приводятся данные о диагностическом значении данного цитокина. Концентрация TNF α в сыворотке крови повышалась в зависимости от тяжести воспалительного процесса, поэтому и рассматривается как биологический маркер пневмонического процесса. Ген TNF α локализован на 6-й хромосоме. Описано значительное количество полиморфизмов данного гена. Эти полиморфизмы могут влиять на экспрессию цитокина. Авторы метаанализа обработали более 308 публикаций, из которых только 13 отвечали критериям исследования о роли полиморфизма гена TNF α . Известно, что полиморфизм 308A/G гена TNF α ассоциирован с риском развития тяжелой формы пневмонии. Эта закономерность прослеживалась особенно в азиатской популяции больных с пневмонией и ее исходом. TNF α играет важную роль в патофизиологии воспалительного процесса, развивающегося при пневмонии; влияет на рост как внутри-, так и внеклеточных микроорганизмов. В конечном счете TNF α играет патогенетическую роль в формировании дисфункции дыхательной системы человека. Следует подчеркнуть сложную картину патофи-

ологического пневмонического процесса, в котором помимо TNF α принимает участие большая группа других биологически активных веществ.

Одним из факторов, утяжеляющих течение пневмонии, является группа сопутствующих заболеваний. Необходимо подчеркнуть, что каждое из фоновых заболеваний оказывает свое специфическое влияние на течение и исход пневмонии. В клинической практике хорошо известно влияние хронических заболеваний почек, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, большой группы онкологических заболеваний или пневмонии у больных после трансплантации органов и тканей. Особое место занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Два легочных заболевания: пневмония и ХОБЛ — наиболее часто встречаются в клинической практике. Актуальным вопросом остается их взаимосвязь: является ли пневмония причиной обострения ХОБЛ или же обострение ХОБЛ приводит к развитию пневмонии? В этой связи также возникает вопрос о роли ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) как фактора, провоцирующего развитие пневмонии.

В систематическом обзоре приводятся данные о том, что при обострении ХОБЛ без признаков пневмонии прогноз лучше, чем в случае, если обострение ХОБЛ протекает на фоне пневмонии.

Противоречивые данные сохраняются о роли ингаляционных ГКС в прогнозе течения пневмонии у больных ХОБЛ. Необходимо выделить два аспекта данной проблемы: первое — увеличение частоты развития пневмонии при ингаляции ГКС и второе — влияние терапии ГКС на течение пневмонии и исход обострения ХОБЛ. В метаанализе приводятся данные о том, что ГКС не влияют на смертность больных ХОБЛ, обострение которой протекает на фоне пневмонии. Однако число больных, переносящих пневмонию при ХОБЛ, больше, чем это можно наблюдать в отсутствие терапии ГКС. Авторы метаанализа подчеркивают гетерогенность данных, которые опубликованы по теме роль ХОБЛ в развитии пневмонии.

Большое внимание привлекают к себе исследования по критериям тяжести течения пневмонии. В современных клинических рекомендациях врачам советуют пользоваться так называемым британским правилом. В определении тяжести течения пневмонии учитываются возраст, сфера сознания, гипосистолия, тахипноэ, а также уровень мочевины в крови. Другой измерительный инструмент при определении степени тяжести пневмонии включает фон сопутствующих заболеваний, показатели электролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия; суммируя их, выводят индекс тяжести заболевания. Однако следует подчеркнуть, что постоянно ведутся исследования по совершенствованию показателей, с которыми можно связать степень тяжести пневмонии. Цель одного из метаанализов [11] состояла в разработке новых упрощенных рекомендаций по определению степени тяжести пневмонии. Авторы ввели понятие малых и больших признаков, которые рассматриваются как критерии тяжести течения пневмонии. К малым критериям отнесены гипогликемия (<4 ммоль/л), гипергликемия (>14 ммоль/л), рН <7,35, а также гипонатриемия (<130 ммоль/л). Некоторые авторы учитывают уровень лактата как показателя анаэробного метаболизма. К большим критериям тяжести течения пневмонии следует отнести

мультилобарный характер воспалительного процесса, необходимость назначения вазопрессоров, а также лейкопения, тромбоцитопения, нарушения сферы сознания, повышение уровня мочевины (20 мг/дл), гипотермия, р_aO₂/FiO₂ <250. Данным метаанализом продемонстрировано, что повышение одного из малых признаков тяжести течения пневмонии ассоциируется с увеличением смертности от этого заболевания. Смертность при тяжелых формах пневмонии превышает 15%, в отдельных исследованиях этот показатель еще выше, что лишний раз подчеркивает исключительную актуальность пневмонии в настоящее время.

Разновидностью БП является пневмония, связанная с проведением искусственной вентиляции легких (ventilator-associated pneumonia — VAP). Из всех известных форм пневмонии наиболее тяжело протекают VAP; при них отмечается наиболее высокий процент смертельных исходов. Необходимо подчеркнуть, что VAP — достаточно гетерогенная группа пневмоний и их течение и исход определяются многими факторами, в частности, основным заболеванием, течение которого осложняется дыхательной недостаточностью и необходимостью по жизненным показателям проводить ИВЛ. В метаанализе, составленном W. Zachary и соавт. [12], рассматривается проблема VAP у больных, которые подвергались кардиохирургическим операциям. В послеоперационном периоде VAP встречалась более чем в 3% случаев; авторы подчеркивают, что не все VAP регистрировались в историях болезни. В метаанализ включено 10 исследований, в которых частота развития пневмонии колебалась от 3 до 21,6% и смертность превысила 37,2%. Одним из факторов риска являлась продолжительность механической вентиляции легких. Так, показано, что длительность вентиляции более 24 ч ассоциируется с высокой смертностью больных после кардиохирургических и торакальных операций; длительное положение больного на спине также относится к числу факторов риска развития VAP. Авторы обращают внимание на такой фактор риска VAP, как реинтубация больного. В данном метаанализе также рассмотрены профилактические мероприятия, направленные на уменьшение числа больных, у которых в послеоперационном периоде развилась VAP. К таким методам относится аспирация подглоточного содержимого. Значение придается также гигиене полости рта, которую рекомендуют обрабатывать хлоргексидином. Большая роль в профилактике VAP отводится тренировке дыхательной мускулатуры в предоперационный период. Рекомендуется применять интубационные трубки из полиуретана.

В блоках интенсивной терапии механическая вентиляция легких проводится более чем у 22% всех поступивших больных, что предопределяет актуальность VAP. Основными возбудителями VAP являются грамотрицательные микроорганизмы. Наиболее часто высеваются *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, для которых характерна множественная лекарственная устойчивость. Определенные надежды связаны с модификацией полимиксина Е (колистин). Wan-JieGu и соавт. [13] провели метаанализ, целью которого явилась оценка эффективности колистина у больных VAP, вызванной грамотрицательными возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью. Колистин назначают в виде аэрозоля и вводят внутривенно. В метаана-

лизе также проведена оценка эффективности этих двух способов доставки АБП. Анализу подвергнута 571 публикация, однако критериям включения соответствовали только 14. Наибольший эффект достигался при комбинированной терапии колистином внутривенно и β -лактамными антибиотиками. В систематическом обзоре подчеркнуто, что при комбинированной АБТ не нарастает нефротоксичность их действия.

В литературе продолжается дискуссия по вопросу продолжительности назначения АБТ. Предполагается, что при коротких курсах АБТ в меньшем проценте случаев развивается множественная лекарственная устойчивость. Необходимо подчеркнуть эпидемиологические данные по VAP, которые приведены в метаанализе D. Dimopoulos и соавт. [14]. Так, указано, что АБП назначаются более чем 50% больных, которым проводится механическая вентиляция легких, и более чем у 25% больных развивается инфекционное заболевание нижнего отдела дыхательных путей. Данный метаанализ подтверждает гипотезу, что короткие курсы АБТ (5–7 дней) эффективны; при этом режиме в меньшем проценте случаев развивается множественная лекарственная устойчивость. Продолжительный курс АБТ превышал 10–14 дней. Обсуждается также вопрос о частоте обострений пневмонии при коротких курсах терапии. В конечном счете в метаанализе показано, что при обоих режимах терапии АБП смертность была схожей. Частота обострений VAP при обоих режимах назначения требует дальнейшего изучения.

В исследовании A. Miller и соавт. [15] дана оценка эффективности цефалоспоринов третьего поколения — цефтазидима у больных с колонизацией грамотрицательной флоры. Особое внимание уделено эрадикации *P. aeruginosa*. В исследование включен 781 пациент; сравнению подвергнуты два режима назначения АБТ: линезолид (600 мг каждые 12 ч, продолжительность инфузии 1 ч) или цефтобипрол (500 мг каждые 8 ч, продолжительность инфузии 2 ч). Эти режимы сравнивались с цефтазидимом (2 г каждые 8 ч, длительность инфузии 2 ч). Авторы пришли к выводу, что микробиологическая эрадикация и клиническое выздоровление наступали в случае, если назначался цефтазидим.

В систематическом обзоре и метаанализе, составленном A. Kalil и соавт. [16], обработана информация по БП, вызванной грамположительной микрофлорой. В обзоре подчеркнута актуальность в современной клинической практике БП и выбора оптимальных схем АБТ. Анализу подвергнуты схемы лечения, в одном случае построенные на линезолиде, в другом — на ванкомицине. Авторы проанализировали 102 публикации, из которых критериям включения соответствовали только 9. Нежелательные и побочные реакции оценивали отдельно. В случаях терапии ванкомицином обращалось внимание на его нефротоксические и тромботические эффекты, в то время как при терапии линезолидом внимание концентрировали на гематологических эффектах (цитопения). Авторы метаанализа пришли к выводу о сопоставимости эффективности линезолида и ванкомицина, включая группу больных пневмонией, вызванной колонизацией MRSA.

В другом метаанализе, проведенном H. Jiang и соавт. [17], исследовалась эффективность линезолида, которая сопоставлялась с ванкомицином и тейкопланином. В рандомизированном контролируемом исследовании отобра-

ны больные с пневмонией, возбудителем которой были MRSA. Авторы подчеркивают, что данный возбудитель является наиболее частой причиной БП. MRSA в клинической практике стал встречаться значительно чаще, чем 20 лет назад. Так, в США этот штамм стафилококка встречается у больных с БП в 17%, в Китае — в 60% случаев; смертность превышает 50%. Длительное время гликопептидные антибиотики — ванкомицин и тейкопланин входили в стандартные схемы лечения инфекционных заболеваний, вызванных штаммом MRSA. Однако такие нежелательные эффекты, как нефротоксичность при терапии гликопептидными антибиотиками, сдерживали их широкое применение. Определенные надежды связаны с введением в широкую клиническую практику линезолида (оксациолидин), обладающего ингибирующими свойствами синтеза протеина стенки бактерии и тем самым препятствующим образованию комплекса 70S. Линезолид хорошо концентрируется в жидкости, прилежащей к реснитчатому эпителию; здесь его концентрация в несколько раз выше, чем в сыворотке крови. По этой теме найдено 274 публикации, однако критериям включения соответствовали только 12. В данном метаанализе продемонстрировано, что в эрадикации MRSA линезолид более эффективен, чем группа гликопептидов. Микробиологическая и клиническая картина при лечении линезолидом сопоставима. Нежелательные эффекты наблюдались при применении ванкомицина, которые проявились в нарастающей дисфункции почек и сыпи на кожных покровах; в случаях терапии линезолидом отмечены симптомы энтеропатии.

В метаанализе, составленном W. Melsen и соавт. [18], рассмотрены факторы риска развития VAP как причины смертельных исходов. Материал обработан на май 2007 г., в 1265 блоках интенсивной терапии (75 стран) находились 13 976 больных. Из данной когорты больных блока интенсивной терапии 51% пришелся на больных с инфекционными заболеваниями дыхательных путей, преимущественно с VAP. В работе проведен анализ разных оценочных шкал тяжести состояния больных: APACHE, индекс тяжести течения пневмонии и некоторые другие. Результаты метаанализа демонстрируют, что у пациентов хирургического профиля высок риск развития VAP, которая более чем в 13% случаев является причиной смертельного исхода. Обращает внимание, что в группе больных с травмой смертность сведена к нулю. Авторы ставят вопрос о развитии более эффективных профилактических программ для предотвращения VAP.

Эффективность приема хлоргексидина при БП представлена в систематическом обзоре и метаанализе, подготовленных L. Silvestri и соавт. [19]. Авторы приводят эпидемиологические данные по распространенности БП среди больных, находившихся в блоках интенсивной терапии, которая составляет более 25%, VAP — от 9 до 27%. Многие авторы рассматривают программы профилактики БП. Колонизация нижнего отдела дыхательных путей происходит микрофлорой орофарингеальной локализации. В обычном состоянии эта область дыхательных путей содержит такие возбудители, как *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. В случаях развития БП к этой флоре присоединяются грамотрицательные возбудители. В последнее время внимание сконцентрировано на изменении микробиоты верхнего отдела дыхательных путей. Следует подчеркнуть, что

существует корреляция между микроорганизмами, населяющими верхний отдел дыхательных путей, и колонизацией флоры их нижнего отдела.

Хлоргексидин относится к классу антисептиков, который активен как при грамположительной, так и при грамотрицательной флоре. В данном системном обзоре и метаанализе приводится оценка хлоргексидина как с позиций эрадикации патогенов БП, так и оценки клинического течения инфекции дыхательных путей.

Авторы отобрали 60 клинических исследований, из которых только 22 рандомизированных клинических исследования соответствовали критериям включения; в них включены 4277 пациентов. Результатом метаанализа явились три наиболее важных вывода. Хлоргексидин существенно снижает частоту развития БП, а также VAP. С назначением антисептического препарата эффект достигнут как при грамположительных, так и при грамотрицательных микроорганизмах и, наконец, препарат не влияет на смертельные исходы. Особенно высокая эффективность хлоргексидина достигнута у пациентов кардиохирургического профиля. Антисептический препарат оказался также эффективен при его назначении внутрь; он концентрируется в слюне, поэтому оказывает эффект на орофарингеальную флору. Авторы метаанализа специально обсуждают тему о том, что хлоргексидин не влияет на показатели смертности и связывают это с тем, что исходно показатели смертности колебались в пределах 2%, т.е. на низком уровне. Деконтаминация орофарингеальной области достигала 29%. Авторы обращают внимание на объективные трудности в проведении метаанализа, что связано с разными режимами назначения антисептического препарата, разными критериями, на которые ориентируются клиницисты в постановке диагноза БП, назначением с профилактической целью АБП.

Традиционно в исследованиях большое внимание уделяется оценке эффективности и безопасности АБТ. Систематический обзор и метаанализ, составленный Wei Nie и соавт. [20], посвящен сравнительной оценке двух режимов АБТ: β -лактамы антибиотиков в качестве монотерапии в сопоставлении с двухкомпонентной терапией макролидами и β -лактамами антибиотиками. В базе данных находится 2946 публикаций на эту тему, однако критериям включения в обзор соответствовало только 16 статей. Метаанализ установил, что двухкомпонентная АБТ более эффективна и при ее назначении реже наблюдались смертельные исходы по причине ПП. Однако следует также подчеркнуть и объективные трудности в проводимом исследовании, что в первую очередь связано с неоднородностью клинических форм пневмонии и расшифровке этиологических факторов, приведших к ее развитию.

К. Skalsky и соавт. [21] составлен системный обзор и проведен метаанализ по оценке эффективности макролидов и хинолонов в группе пациентов с ПП. В существующих клинических рекомендациях АБП первого ряда считаются макролиды; в Великобритании предпочтение отдается антибиотикам пенициллинового ряда и макролидам. Однако, если пневмония протекает на фоне сопутствующих заболеваний, то возможно назначение фторхинолонов. Данный обзор и метаанализ посвящены сопоставлению эффективности этих двух групп АБП. При тяжелых формах пневмонии смертность при применении макролидов составляет 25% и более. Таким образом, акту-

альность темы очевидна; необходим поиск доказательств сравнительной эффективности фторхинолонов и макролидов у больных, переносящих ПП. Анализу подвергнуты 83 публикации. Авторы метаанализа пришли к выводу, что по эффективности результаты лечения макролидами и фторхинолонами сопоставимы. Однако обращает внимание, что при терапии фторхинолонами быстрее наступает клинический эффект и сроки излечения короче.

В последнее годы большое внимание обращают на экологические проблемы при терапии антибиотиками. Так, из многих стран приходят сообщения, что возрастает процент штаммов микроорганизмов, резистентных к макролидам; относительно фторхинолонов следует подчеркнуть их более широкий антибактериальный спектр действия, если их сравнивать с макролидами. Фторхинолоны можно с успехом применять при таких возбудителях, как энтерококки, стафилококки, синегнойная палочка и др. — в этом значительное преимущество двухкомпонентной группы АБП перед макролидами. Ограничивающими факторами при составлении метаанализа явилась неоднородность групп больных: назначались различного рода макролиды и фторхинолоны.

Особое внимание уделяется исследованию штаммов возбудителей, резистентных к АБТ. В системном обзоре и метаанализе, составленном A. Ginsburg и соавт. [22], обсуждается роль резистентных штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae* при развитии пневмонии у взрослых и детей в африканской популяции. Авторы подчеркивают высокий процент смертельных исходов при тяжелых формах пневмонии — около 30%. Какой вклад вносят резистентные штаммы возбудителей? Анализ подвергнуты 1425 научных публикаций и только 100 из них соответствовали критериям включения. В систематическом обзоре приводится предельно низкая эффективность триметропина/сульфаметоксазола, а также тетрациклина. Резистентность пневмококка и гемофильной палочки типа β к антибиотикам пенициллинового ряда и макролидам превышает 11%; подчеркивается эффективность цефалоспоринов третьего поколения. Ограничивающими факторами данного систематического обзора явились клиническая гетерогенность больных пневмонией, а также низкий уровень микробиологического исследования. Данные клинического течения пневмонии, исходов заболевания порой не совпадают с данными микробиологического исследования по установлению факта его резистентности к проводимой АБТ. В литературе широко обсуждается тема резистентности патогенов к АБТ. В этом плане можно сослаться на исследования резистентности микобактерий к туберкулостатическим АБП или резистентности возбудителей при муковисцидозе.

Три систематические обзора и метаанализа посвящены применению ГКС при лечении пациентов с ПП. Подобное внимание к терапии ГКС обусловлено предельно низкой доказательной базой в оценке их эффективности. В литературе высказываются два противоположных мнения: ГКС положительно влияют на течение пневмонии и противоположное мнение — терапия ГКС оказывает предельно негативное влияние на исход пневмонии, являясь причиной гнойно-септических осложнений.

В систематическом обзоре и метаанализе, составленном M. Cheng и соавт. [23], рассмотрена эффективность ГКС при тяжелых формах ПП. Авторы исходят из предпо-

сылки тяжелой пневмонии, которая является причиной острого повреждения легочной ткани, часто осложняется респираторный дистресс-синдромом, а также сепсисом. Системная воспалительная реакция при пневмонии сопровождается повышением активности провоспалительных цитокинов: интерлейкина (IL) 6, IL-8, IL-10, IL-1 β , TNF α , а также γ -интерферона. Экспрессия указанных провоспалительных цитокинов коррелирует со степенью тяжести течения пневмонии. ГКС дают противовоспалительный эффект, который обусловлен снижением экспрессии воспалительных цитокинов. Теоретическое обоснование применения ГКС лежит в их действии на воспалительный каскад, что позволяет контролировать системную воспалительную реакцию при тяжелом течении пневмонии.

Авторы проанализировали 6172 научные публикации и только 14 из них отвечали критериям включения. Результат метаанализа позволяет утверждать, что дополнительная к антибиотикам терапия ГКС является эффективной, так как оказывает существенное влияние на снижение смертности у больных, переносящих тяжелую ПП. Однако авторы метаанализа подчеркивают необходимость проведения более строгого клинического исследования по установлению дозы и продолжительности терапии ГКС при тяжелой пневмонии.

В другом систематическом обзоре и метаанализе [24] обобщен опыт 8 рандомизированных клинических исследований, которые включали 1119 больных пневмонией. Авторы пришли к выводу, что ГКС оказывают влияние на клиническое течение пневмонии: пневмонический инфильтрат разрешается в более ранние сроки, раньше наступает выздоровление, сокращается длительность пребывания больных в стационаре. Однако авторы не смогли показать, что терапия ГКС способна снизить смертность от пневмонии. Обращено внимание, что число больных с септическим шоком существенно меньше среди тех, кто получал терапию ГКС. Продолжительность искусственной вентиляции легких не менялась в группах больных, которые получали и не получали терапию ГКС.

В систематическом обзоре и метаанализе N. Confalonieri и соавт. [25] рассмотрены пролонгированные схемы терапии ГКС при осложненных формах пневмонии. Авторы исходят из концепции роли патогена и системной воспалительной реакции, возникающей в течение пневмонии. Такие осложнения, как системная воспалительная реакция, респираторный дистресс-синдром, сепсис, возникают вследствие дисрегуляции воспалительного процесса в организме больного человека. С этих теоретических позиций оправданным является включение ГКС в лечебную программу больного с тяжелой пневмонией. В любом случае терапия ГКС может рассматриваться только с позиции добавочной терапии. В данном метаанализе приводятся доказательства позитивного влияния пролонгированной гормональной терапии на исход пневмонии. Патогенетическим подтверждающим фактором является более быстрое снижение в сыворотке крови провоспалительных цитокинов: IL-6, 8, 10, а также TNF α . Если не проводить терапию ГКС, то повышенная концентрация этих цитокинов сохраняется более 3 нед. Таким образом, терапия ГКС рассматривается как патогенетическая, регулирующая воспалительную реакцию. Клинически это проявляется в редукции системной воспалительной реакции: повышении температуры тела, тахипноэ, тахикардии.

В клинической практике врачи часто прибегают к назначению пробиотиков, хотя достаточной доказательной базы об их эффективности нет. Эти рекомендации в большей степени основаны на теоретических предпосылках роли микробиоты желудочно-кишечного тракта в формировании иммунитета человека. В систематическом обзоре и метаанализе, выполненном L. Во и соавт. [26], приводятся данные по эффективности *Lactobacillus casei rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium longum* + *Lactobacillus bulgaricus* + *Streptococcus thermophilus*. Препаратом сравнения явилось комбинированное лекарственное средство с включением глутамина, ферментных волокон и пептида. Авторы проанализировали 362 публикации, из которых только 8 соответствовали критериям включения. Общее число пациентов, которые наблюдались в блоках интенсивной терапии, составило 1083. Результатами метаанализа явились положительные данные о влиянии терапии пробиотиками на течение и исход VAP. Так, приводятся данные по снижению смертности от данной формы пневмонии, а также уменьшению числа дней вентиляции легких. В дискуссии авторы поднимают вопрос о роли микробиоты в регуляции воспалительной реакции человека при пневмониях.

В последние годы обсуждается вопрос о месте в пульмонологии статинов с учетом их противовоспалительных свойств. В систематическом обзоре и метаанализе, составленном H. Cheng и соавт. [27], рассматривается вопрос об эффективности статинов при лечении больных пневмонией. Авторы проанализировали 14 исследований, включавших 269 739 больных с тяжелыми формами пневмонии, которым проводили дополнительную терапию статинами. Основным выводом данного метаанализа является доказательная база данных об эффективности статинов при лечении больного с пневмонией. Так, больные, которым назначали статины, имели лучшие результаты лечения; важным критерием является, что в группе больных, получавших статины, зарегистрирована более низкая смертность по сравнению с группой, в которой статины не назначались. Основным аргументом в пользу статинов явилось их иммуномодулирующее влияние на врожденный и приобретенный иммунитет. Лимитирующим по оценке эффективности статинов в лечении пневмонии явилось отсутствие строгих исследований по данному вопросу, что и побудило авторов сделать эти предложения.

В последние годы в литературе активно обсуждается вопрос о риске развития пневмонии у лиц, которые получают препараты из группы ингибиторов протонного насоса. Систематический обзор и метаанализ, который проведен K. Filion и соавт. [28], посвящены роли супрессоров желудочной секреции в развитии пневмонии. В противоположность существующим рекомендациям авторы данного обзора не нашли подтверждения гипотезы о риске возникновения пневмонии при назначении ингибиторов протонного насоса.

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Wei Nie и соавт. [29], рассмотрен вопрос о роли ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в развитии пневмонии. Фермент играет ключевую роль в системе ренин—ангиотензин и гомеостазе человека, его связывают с регуляцией артериального давления и обмена электролитов. Ген, регулирующий экспрессию АПФ, находится в положении 17q23. Высказано предположение,

что полиморфизм этого гена может влиять на развитие пневмонии. Авторы обзора подвергали анализу 12 публикаций по данному вопросу. Основным выводом метаанализа является факт предрасположенности человека к развитию пневмонии, но полиморфизм гена не влияет на исходы от пневмонии.

В метаанализе, составленном группой авторов во главе А. Gross и соавт. [30], анализируется роль клопидогрела в развитии пневмонии. Предпосылкой к этому анализу явилась патогенетическая роль тромбоцитов в гомеостазе человека, в частности в развитии пневмонии. В работу включены обсервационные исследования и проведен метаанализ. Авторы приходят к выводу, что клопидогрел может влиять на тяжесть течения пневмонии, однако необходимо провести более строгие клинические исследования, так как базисная терапия при пневмонии включает в первую очередь АБП.

Физиотерапия на область грудной клетки при пневмонии является методом, который достаточно широко применяется на всех этапах развития и разрешения пневмонического инфильтрата. Впервые за всю историю респираторной медицины проведен и опубликован метаанализ М. Yang и соавт. [31]. Авторы проанализировали 6 рандомизированных клинических исследований, в которые включены 434 участника. Физиотерапевтические методы включали обычную физиотерапию, остеопатию, параспинальную ингибицию, движение ребер, упражнения на миофибриллы, активную технику респираторного цикла (полнота вдоха, сопротивление во время выдоха). Авторы метаанализа пришли к выводу, что ни один из методов физиотерапии не влияет на сроки выздоровления, лихорадочный период, разрешение инфильтрата. Однако следует подчеркнуть, что только техника остеопатии и упражнений, направленных на сопротивление дыхательных путей во время выдоха, влияют на процесс выздоровления больного пневмонией.

В систематическом обзоре и метаанализе, составленном Н. Hemila и Р. Louhiala [32], рассмотрен вопрос об эффективности терапии витамином С. Анализу подвергались работы, в которых витамин С применяли с профилактической целью в период разгара заболевания и назначения АБТ. Авторы нашли 3 исследования, одно из них выполнено в бывшем СССР Н.И. Мочалкиным и соавт. Данные метаанализа демонстрируют эффективность назначения витамина С как профилактического средства, так и добавочной терапии при лечении больных пневмонией в период ее разгара. Критериями оценки эффективности явилась профилактика новых случаев пневмонии в осенне-зимний период. Особенно это наглядно просматривается в группе так называемых часто болеющих респираторными простудными заболеваниями как в детской, так и взрослой популяции. Основная концепция, на которой построено применение витамина С, исходит из влияния витамина на иммунную систему организма, поэтому витамин назначают как с профилактической, так и лечебной целью.

В 2 систематических обзорах и метаанализе, составленных М. Chavez и соавт. [33] и Qian-Jing Hu и соавт. [34], рассмотрен вопрос о месте ультразвукового исследования в диагностике пневмонии. Авторы систематических обзоров исходят из положения, что «золотым стандартом» остается компьютерная томография органов грудной клетки. Однако ультразвуковые методы исследования органов дыхания стали все чаще применяться в современной клинической практике. Основным выводом данных метаанализов является высокая специфичность ультразвукового исследования легочной ткани и пневмонического инфильтрата. Подчеркивается значительное практическое применение нового поколения ультразвуковых диагностических систем в пульмонологии. Ранее показана их диагностическая эффективность при оценке депонирования жидкости в плевральной полости, теперь — при пневмоническом инфильтрате.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of Streptococcus pneumonia in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microb Infect Dis*. 2013;32:305-316.
2. Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendukuri N. Systematic review and meta-analysis of urine pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2013;51(7):2303-2310. doi: 10.1128/JCM.00137-13.
3. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Kimura N, Inoue M, Ishigat-subo Y, Kaneko T. Sensitivity and specificity of the Streptococcus pneumonia urinary antigen test for unconcentrated urine from adult patients with pneumonia: a meta-analysis. *Respirology*. 2013;18:1177-1183.
4. Biondi E, McCulloh R, Alverson B, Klein A, Dixon A, Ralston S. Treatment of mycoplasma pneumonia: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;133(6):1081-1090. doi: 10.1542/peds.2013-3729.
5. Salih W, Schembri S, Chalmers JD. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis. *Eur Resp J*. 2014;43:842-851.
6. Trolino AS, Jahan Porhomayon Ali A, El-Solh: Guideline — concordant antimicrobial therapy for healthcare-associated pneumonia: meta-analysis. *Lung*. 2013;191:229-237.
7. Phung DT, Wang Z, Rutherford S, Huang C, Chu C. Body mass index and risk of pneumonia: a meta-analysis. *Obesity Rev*. 2013;14:839-857.
8. Wei Nie, Yi Zhang, Sun Ha Jee, Keum Ji Jung, Bing Li, Qingyu Xiu. Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis. *BCM Medixine*. 2014;12:61. doi: 10.1186/1741-7015-12-61.
9. Mannu GS, Loke YK, Curtin JP, Pelpola KN, Myint PK. Prognosis of multi-lobe pneumonia in community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Eur J Int Med*. 2013;24:857-863.
10. Li Li, Wei Nie, Weifeng Li, Weifeng Yuan, Wenjia Huang. Associations between TNF- α polymorphisms and pneumonia: a meta-analysis. *Plos One*. 2013;8(4):e61039. doi: 10.1371/journal.pone.0061039.
11. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogen: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58:330-338.

12. Zachary W, Fitch MS, Glenn JR, Whitman: Incidence, risk, prevention ventilator-associated pneumonia in adult cardiac surgical patients: a systematic review. *J Card Surg.* 2014;29:196-203.
13. Wan-Jie Gu, Fei Wang, Lu Tang, Jan Bakker, Jing-Chen Liu. Colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a meta-analysis. *Inter J Antimicrob Agents.* 2014;44:477-485.
14. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Koleff MH, Matthaion D. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: meta-analysis. *Chest.* 2013;144(6):1759-1767.
doi: 10.1378/chest.13-0076.
15. Miller AE, Punt N, Mouton JW. Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:900-906.
16. Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G, Rupp ME. Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2013;14:3(10):e003912.
doi: 10.1136/bmjopen-2013-003912.
17. Jiang H, Tang R-N, Wang J. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: meta analysis. *Eur J Clin Microb Infect Dis.* 2013;32:1121-1128.
18. Melsen WG et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(8):665-671.
doi: 10.1016/S1473-3099(13)70081-1.
19. Silvestri L, Weir I, Gregori D, Taylor N, Zandstra DF, Van Saena JJM, Van Saena HKF. Effectiveness of oral chlorhexidine on nosocomial pneumonia, causative micro-organisms and mortality in critically ill patients: meta-analysis. *Minerva Anestesiol.* 2014;80(7):805-820.
20. Wei Nie, Yuansheng Zang, Jiaquan Chen, Tao Liu, Lin Xiao, Qingyu Xiu. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with pneumonia risk: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014;15(4):585-592.
doi: 10.1177/1470320313507622.
21. Skalsky K, Yahav D, Lador A, Eliakim-Raz N, Leibovici L, Paul M. Macrolides vs quinolones for community-acquired pneumonia: meta-analysis. *Clin Microb Infect.* 2013;19:370-378.
22. Ginsburg AS, Tinkham L, Riley K, Kay NA, Klugman KP, Gill CJ. Antibiotic non-susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolates identified in African cohorts: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42(6):482-491.
doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.08.012.
23. Cheng M, Zhi-yong Pan, Yang J, Ya-dong Gao. Corticosteroid therapy for severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care.* 2014;59(4):557-563.
doi: 10.4187/respcare.02758.
24. Shafiq M, Mansoor MS, Khan AA, Sohail MR, Murad MH. Adjuvant steroid therapy in community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *J Hosp Med.* 2013;8(2):68-75.
doi: 10.1002/jhm.1992.
25. Confalonieri N, Annane D, Antonaglia C, Santagloliana M, Borriello EM, Meduri U. Is prolonged low-dose glucocorticoid treatment beneficial in community-acquired pneumonia? *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15:158-166.
26. Bo L, Li J, Tao T, Bai Y, Hotchkiss RS, Koleff MH, Crooks NH, Deng X. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 25;10:CD009066.
doi: 10.1002/14651858.CD009066.pub2.
27. Cheng H-H, Tang T-T, He Q, Huang L-J, Lin X-L, Chen M, Yang C, Geng D-F, Jiang S-P. Beneficial effects of statins on outcomes in pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharm.* 2014;18:2294-2305.
28. Fillion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durand M, Teare GF, Ravani P, Ernst P, Dormuth CR. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalization for community-acquired pneumonia: replicated studies with meta-analysis. *Gut.* 2014;63:552-558.
29. Wei Nie, Bing Lit, Qingyu Xio. β -Lactam/macrolid dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:1441-1446.
30. Gross AK, Dunn SP, Feola DJ, Martin GA, Charnigo R, Li Z, Abdel-Latif A. Clopidogrel treatment on the incidence and severity of community acquired pneumonia in a cohort study and meta-analysis of antiplatelet therapy in pneumonia and critical illness. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35:147-154.
31. Yang M, Yan Y, Yin X, Wang BY, Wu T, Liu GJ, Dong BR. Chest physiotherapy for pneumonia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD006338.
doi: 10.1002/14651858.CD006338.pub3.
32. Hemila H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD005532.
doi: 10.1002/14651858.CD005532.pub3.
33. Chavez MA, Shams N, Ellington LE, Naithani N, Gilman RH, Steinhoff MC, Santosham M, Black RE, Price C, Gross M, Checkley W. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Res.* 2014;15:50.
34. Qian-Jing Hu, Yong-Chun Shen, Liu-Qun, Shu-JinGuo, Hong-Yu Long, Cai-Shuang Pang, Ting Yang, Fu-Qiang Wen. Diagnostic performance of lung ultrasound in the diagnosis of pneumonia a bivariate meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:115-121.

Поступила 16.11.2015