

Влияние Кагоцела на уровни ИЛ-10 и ФНО- α при комбинированном лечении внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии

А. Ф. Попов, д.м.н., проф., проф. кафедры инфекционных болезней¹

Е. В. Маркелова, д.м.н., проф. зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии¹

И. А. Комарова, ассистент кафедры инфекционных болезней¹

А. В. Костюшко, к.м.н., доцент, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии¹

А. И. Симакова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней¹

М. Ю. Щелканов, д.б.н., доцент, зав. лабораторией экологии микроорганизмов с международным научно-организационным центром школы биомедицины², вед.н.с.³, зав. лабораторией вирусологии⁴

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Владивосток

²ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток

³ФГБУН «Национальный научный центр морской биологии имени А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток

⁴ФГБУН «Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии» Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток

Influence of Kagocel upon IL-10 and TNF- α levels in treatment of community-acquired viral-bacterial pneumonia

A. F. Popov, E. V. Markelova, I. A. Komarova, A. V. Kostyushko, A. I. Simakova, M. Yu. Shchelkanov

Pacific State Medical University, Far Eastern Federal University, National Scientific Center of Marine Biology n.a. A. V. Zhirmunsky, Federal Scientific Centre of East Asia Terrestrial Biodiversity; Vladivostok, Russia

Резюме

Введение. Цитокины регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, участвуют в развитии и предотвращении различных патологий. Целью работы явилась сравнительная оценка динамики уровней про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-10) у пациентов с внебольничной вирусно-бактериальной пневмонией (ВВБП) при монотерапии антибактериальным препаратом Цефтриаксон и при сочетании применения данного антибиотика с противовирусным препаратом Кагоцел, а также сопоставление этих данных с референсными показателями здоровых пациентов. **Материалы и методы.** В исследование включены 60 пациентов в возрасте 18–65 лет с подтвержденным диагнозом «внебольничная пневмония средней степени тяжести», распределенные в две равные по количеству группы, сопоставимые по полу, возрасту и срокам поступления в стационар. Первая группа получала внутривенно монотерапию только антибактериальным препаратом Цефтриаксон, а вторая – комбинацию Цефтриаксона с пероральным противовирусным препаратом Кагоцел. **Результаты.** Продемонстрирован выраженный дисбаланс уровней про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ВВБП обеих групп как в период начала заболевания, так и на 7-е сутки госпитализации. При анализе соотношения концентрации ФНО- α / ИЛ-10 установлено, что монотерапия антибактериальным препаратом не приводила к снижению данного показателя, в то время как при использовании комбинации антибиотика с противовирусным препаратом наблюдалось достоверное снижение его значений до нормы на 7-е сутки лечения. Отмечены хорошая переносимость комбинированной терапии и отсутствие нежелательных реакций. **Заключение.** Добавление Кагоцела к схеме терапии ВВБП Цефтриаксоном способствовало снижению концентрации ФНО- α и повышению уровня ИЛ-10, что клинически выражается в сокращении длительности лихорадки, симптомов общей интоксикации, катаральных явлений и сроков госпитализации (на 1 сутки) по сравнению с монотерапией Цефтриаксоном.

Ключевые слова: острое респираторное заболевание, внебольничная пневмония, Кагоцел, цитокины, ИЛ-10, ФНО- α .

Summary

Introduction. Cytokines regulate intercellular and intersystem interactions and are involved in the development and prevention of various pathologies. Purposes of work were a comparative assessment of the dynamics of the levels of pro- and anti-inflammatory blood cytokines (TNF- α and IL-10) in patients with community-acquired viral-bacterial pneumonia (CAVBP) with ceftriaxone monotherapy with antibiotic and combined use this antibiotic with the antiviral drug Kagocel, and comparison of getting data with native (reference) indicators of healthy patients. **Materials and methods.** The study included 60 patients, aged 18–65 years, with a confirmed diagnosis of community-acquired pneumonia of moderate severity, divided into two groups equal in number, comparable by gender, age and timing of admission to the hospital. The first group received intravenous monotherapy only with the antibacterial drug Ceftriaxone, and the second group received a combination of Ceftriaxone with the oral antiviral drug Kagocel. **Results.** A pronounced imbalance of the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with CAVBP of both groups was demonstrated both during the onset of the disease and on the 7th day hospitalization. When analyzing the concentration ratio of TNF- α / IL-10, it was found that monotherapy with an antibacterial drug did not lead to a decrease in this indicator, while when using a combination of an antibiotic with an antiviral drug, a significant decrease in its values to normal was observed on the 7th day treatment. Good tolerance of the combination therapy and the absence of adverse reactions were noted. **Conclusion.** The addition of Kagocel to the treatment regimen for CAVBP with ceftriaxone contributed to the decrease the concentration of TNF- α and increases the level of IL-10, which is clinically reflected in a reduction in the duration of fever, symptoms of general intoxication, catarrhal phenomena and the duration of hospitalization (by 1 day) compared with ceftriaxone monotherapy.

Key words: severe respiratory disease, community-acquired pneumonia, Kagocel, cytokines, IL-10, TNF- α .

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются одной из основных причин смертности населения планеты [1, 2]. Вирус гриппа А (*Articulavirales: Orthomyxoviridae, Alphainfluenzavirus*) входит в число наиболее актуальных этиологических агентов ОРЗ, обладая значительным эпидемическим и пандемическим потенциалом [1, 3]. Одним из наиболее опасных осложнений при гриппе является пневмония, которая часто протекает в вирусно-бактериальной форме [1, 2, 4].

Медико-социальное значение внебольничных пневмоний объясняется ее ролью в структуре ОРЗ (3,9 и 25–44 случаев на тысячу человек в год среди лиц старше 18 и 70 лет соответственно) и значительной летальностью (от 2–5% у лиц молодого и среднего до 15–20% – пожилого и старческого возраста) [5, 6]. В Российской Федерации уровень заболеваемости внебольничными пневмониями составил 5,93 случая на 100 тысяч человек в 2018 году, что выше показателя 2017 года в 1,8 раза [7].

Основными препаратами для лечения внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии (ВВБП) являются антибактериальные препараты. В клинических рекомендациях и научных публикациях последних лет отмечается, что в период эпидемий гриппа необходимо сочетать основную терапию ВВБП с противовирусной терапией как этиотропного (при наличии результатов дифференциальной диагностики), так и опосредованного действия [8, 9, 10].

Открытие цитокинов и их регулирующей роли в межклеточных

и межсистемных взаимодействиях, в том числе в обеспечении согласованности действий иммунной, эндокринной и нервной систем, определяет приоритеты исследования их активности при различных патологических процессах, включая ВВБП. Цитокины являются типичными индуцибельными медиаторами. Их продукция является составной частью клеточного ответа, связанного с распознаванием патоген-ассоциированных молекулярных паттернов вирусов и бактерий [11]. На тканевом уровне цитокины ответственны за развитие воспаления, а затем – за регенерацию. Показано, что цитокины оказывают прямое и опосредованное бактерицидное действие. Увеличение продукции цитокинов в период разгара инфекционного процесса свидетельствует о развитии выраженного воспаления с формированием комплекса регулируемых цитокинами реакций, приводящих к уничтожению и элиминации патогенов. В то же время выраженная гиперпродукция провоспалительных цитокинов указывает на более тяжелое течение заболевания [1, 12]. При существенном увеличении их продукции и выходе в кровоток развивается системный воспалительный ответ с вовлечением других органов и систем.

В проведенном исследовании был оценен эффект добавления к стандартной антибактериальной терапии ВВБП противовирусного препарата Кагоцел, активность которого обусловлена способностью стимулировать и восстанавливать синтез собственных (эндогенных) интерферонов в условиях иммуно-

супрессивного действия различных вирусов, вследствие чего препарат обладает широким спектром противовирусного действия в отношении респираторных вирусов в различной нозологической форме (как моно-, так и микст-инфекции): вирусы гриппа А (H1N1, H3N2), гриппа В, парагриппа, РС-вируса, риновируса, аденовируса, коронавируса, бока и метапневмовируса [13–16].

Материалы и методы

С 01 января по 31 декабря 2018 года было проведено открытое наблюдательное неинтервенционное проспективное сравнительное исследование эффективности комбинированной терапии Цефтриаксоном и Кагоцелом ВВБП средней тяжести по сравнению с монотерапией Цефтриаксоном, одобренное локальным этическим комитетом (протокол № 5 от 18.12.2017).

В исследование были включены 60 пациентов в возрасте 18–65 лет (средний возраст составил $36,5 \pm 1,5$ года) с подтвержденным диагнозом «внебольничная пневмония средней степени тяжести», находившихся на лечении в инфекционном отделении Краевой клинической больницы № 2 г. Владивостока. Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и срокам поступления в стационар (для всех параметров $p > 0,05$), получавшие монотерапию Цефтриаксоном (группа 1 – сравнения) или комбинированную терапию Цефтриаксоном и Кагоцелом (группа 2 – основная). Характеристика пациентов, схема и длительность приема лекарственных препаратов в зависимости

Таблица 1
Характеристики двух групп пациентов, включенных в исследование

Параметр	I группа (n = 30)	II группа (n = 30)	p
Мужчины	23 (76,6%)	21 (70%)	$p > 0,05$
Женщины	7 (23,4%)	9 (30%)	$p > 0,05$
Возраст, лет	$36,2 \pm 1,7$	$37,0 \pm 1,3$	$p > 0,05$
Срок от начала заболевания при поступлении в стационар, суток	$5-7 (5,7 \pm 0,7)$	$5-7 (5,7 \pm 0,9)$	$p > 0,05$
Схема приема лекарственных средств	Цефтриаксон: 1,0 г два раза в сутки внутривенно	Цефтриаксон: 1 г два раза в сутки внутривенно Кагоцел: 1–2-й дни – 24 мг три раза в сутки; 3–4-й дни – 12 мг три раза в сутки	Достоверность нецелесообразно использовать

Таблица 2
Результаты идентификации патогенов
в назофарингеальных смывах пациентов, включенных в исследование

Патоген	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 30)
Вирус гриппа А (H1N1) pdm09	33,3(3)%	26,7%
Вирус гриппа А (H3N2)	53,3(3)%	40,0%
Вирус гриппа В	13,3(3)%	33,3%
Итого по вирусам (Virae)	100,0%	100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23,3%	30,0%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	13,3%	20,0%
<i>Staphylococcus aureus</i>	10,0%	13,3%
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	13,3%	10,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	6,7%	10,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	6,7%	0,0%
Итого по бактериям (Bacteria)	73,3%	83,3%

от группы указаны в табл. 1. Ни один из пациентов обеих групп не принимал другие противовирусные и иммуномодулирующие препараты в течение предыдущего месяца до момента госпитализации.

Диагноз «пневмония» устанавливался на основании жалоб, данных клинических и лабораторных исследований, а также результатов рентгенографии органов грудной клетки и обнаружения инфильтративных изменений в легких. Пациентам проводился полный объем стандартных клинических обследований, предусмотренных протоколом при внебольничной пневмонии, который включал в том числе анализ показателей гемодинамики и соотношение форменных элементов сыворотки крови в момент поступления и на 7-е сутки госпитализации. Для оценки динамики течения заболевания и эффективности терапии учитывались степень дыхательной недостаточности, выраженность интоксикационного и катарального синдромов, объем воспалительной инфильтрации и наличие осложнений. «Выздоровлением» считались нормализация температуры тела, купирование катаральных симптомов, а также исчезновение воспалительной инфильтрации в легких при повторном рентгенологическом исследовании на 7–10-е сутки лечения.

Индикация РНК вирусов гриппа А (H1N1) pdm09, А (H3N2) и В осуществлялась в назофарингеальных смывах, отбираемых в день госпитализации, с использованием тест-систем Influenza viruses A/B, Influenza virus A/H1-swine-FL, «Influenza virus A-тип-FL» (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва) согласно рекомендациям производителя. Идентификацию патогенных бактерий проводили в мокроте задней стенки глотки по стандартной методике.

На 1–2-е и 7-е сутки лечения у всех больных ВВБП определяли содержание цитокинов ФНО- α и ИЛ-10 в сыворотке крови методом твердофазного ИФА (R&D Diagnostic, США). Для проведения сравнительного анализа динамики уровней про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с различным видом терапии и их сопоставления с референсными показателями были использованы данные анализов 20 практически здоровых людей (контрольная группа) в возрасте 18–65 лет (средний возраст составил $34,3 \pm 2,5$ года), сопоставимых по возрасту и полу с пациентами исследуемых групп ($p > 0,05$).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Количественные параметры при нормальном распределении данных

оценивали, применяя среднее арифметическое и стандартную ошибку средней величины ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости различий выборок применялся критерий t Стьюдента; уровень достоверности альтернативной гипотезы соответствовал $p < 0,05$.

Результаты

Результаты вирусологической и бактериологической идентификации патогенов представлены в табл. 2.

Респираторный синдром при госпитализации у всех без исключения пациентов проявлялся наличием жесткого дыхания, сухих и влажных хрипов в легких, а его длительность на фоне проведенной терапии составила $9,1 \pm 1,1$ суток в группе пациентов с монотерапией антибиотиком и $8,0 \pm 0,9$ суток в группе пациентов с комбинированной терапией ($p < 0,05$). Температура тела пациентов в период наблюдения повышалась от субфебрильных до умеренных и высоких значений, составляя в среднем $38,4 \pm 0,7$ °С и $38,6 \pm 0,7$ °С ($p > 0,05$), а длительность лихорадочного периода составляла в среднем $4,4 \pm 0,3$ и $3,5 \pm 0,2$ суток в группах 1 и 2 соответственно ($p < 0,05$).

По данным рентгенографии, инфильтрация в легких, выявленная в 1-й день госпитализации, у пациен-

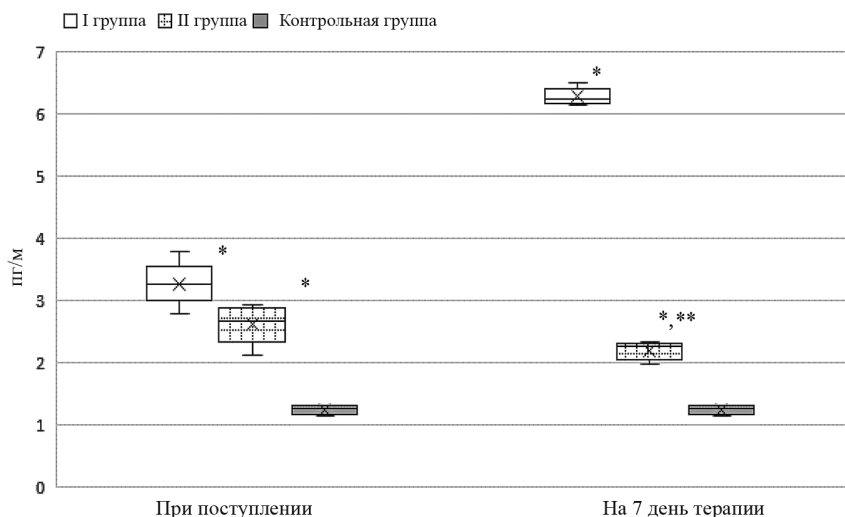


Рисунок 1. Динамика уровня ФНО- α в сыворотке крови у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией. Примечание: * – $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** – $p < 0,001$ между группами 1 и 2.

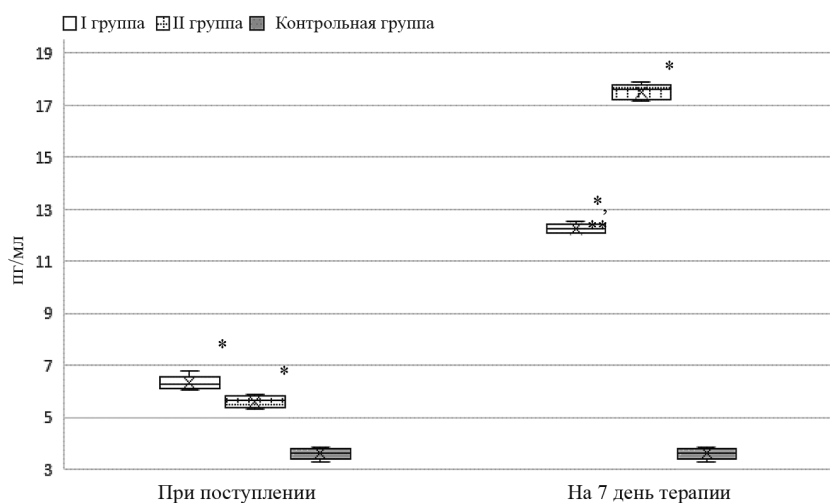


Рисунок 2. Динамика уровня ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией. Примечание: * – $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** – $p < 0,005$ между группами 1 и 2.

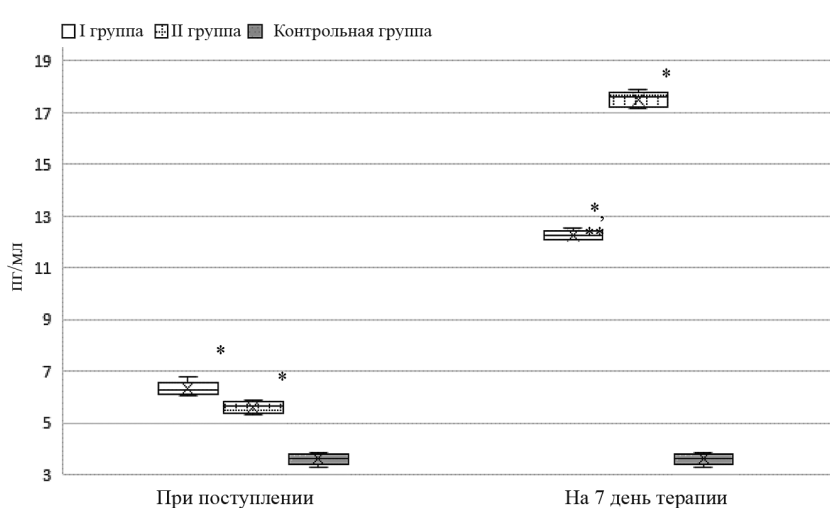


Рисунок 3. Соотношение концентрации ФНО- α / ИЛ-10 у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией. Примечание: * – $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** – $p > 0,05$ между группами 1 и 2; # – $p < 0,05$ между группами 1 и 2.

тов первой группы исчезала на $11,5 \pm 1,3$ сутки, а второй – на $9,4 \pm 0,9$ сутки ($p < 0,05$).

Применение комбинированной терапии Цефтриаксоном и Кагоцелом также способствовало сокращению срока пребывания пациентов в стационаре на сутки по сравнению с монотерапией антибиотиком: с $11,0 \pm 0,5$ до $10 \pm 0,4$ суток соответственно ($p < 0,05$).

В первый день госпитализации у пациентов обеих групп регистрировалось существенное повышение уровня ФНО- α в сыворотке крови по сравнению с референсными значениями: в среднем в 2,5 раза в первой группе ($3,20 \pm 0,29$ против $1,22 \pm 0,05$ пг/мл; $p < 0,05$) и в два раза – во второй ($2,67 \pm 0,34$ против $1,22 \pm 0,05$ пг/мл; $p < 0,05$) (рис. 1). К 7-м суткам терапии у пациентов, получавших Цефтриаксон, уровень ФНО- α продолжал повышаться (до $6,22 \pm 0,43$ пг/мл; $p < 0,05$). В группе пациентов, получавших комбинированную терапию Цефтриаксоном и Кагоцелом, уровень ФНО- α в этот же период оставался практически без изменений, тем самым был существенно ниже аналогичного показателя группы сравнения ($2,26 \pm 0,37$ против $6,22 \pm 0,43$ пг/мл; $p < 0,001$).

Исследование уровня ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов обеих групп при поступлении в стационар также показало его увеличение по сравнению с уровнем ИЛ-10 у здоровых лиц ($3,80 \pm 0,45$ пг/мл), составив $6,28 \pm 0,93$ пг/мл у пациентов первой группы ($p < 0,05$) и $5,77 \pm 0,74$ пг/мл у пациентов второй ($p < 0,05$) (рис. 2). К 7-м суткам терапии уровень ИЛ-10 продолжал повышаться в обеих группах (до $12,36 \pm 1,08$ и $17,88 \pm 0,97$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$ для обеих групп по сравнению с контролем), при этом показатель ИЛ-10 в основной группе был достоверно выше значений группы сравнения ($p < 0,005$).

Учитывая, что важны не только уровень и динамика отдельного медиатора, но и соотношение цитокинов с оппозитными свойствами, нами был рассчитан коэффициент соотношения медиаторов с про- и противовоспалительным эффек-

тами – ФНО- α / ИЛ-10, позволяющих оценить баланс этих цитокинов. Установлено, что коэффициент ФНО- α / ИЛ-10 в обеих группах в момент поступления в стационар статистически достоверно превышал соотношение референсных значений ФНО- α и ИЛ-10 в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$ для обеих групп по сравнению с контролем; $p > 0,05$ между первой и второй группами). На 7-е сутки терапии в основной группе наблюдалось снижение данного расчетного показателя примерно в три раза ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения он практически не изменялся ($p < 0,05$; рис. 3).

Обсуждение

Гиперпродукция ФНО- α и ИЛ-10, как правило, указывает на более тяжелое течение заболевания и может являться предвестником так называемого цитокинового шторма – системной воспалительной реакции в результате неконтролируемой продукции эндогенных цитокинов, который является смертельно опасным осложнением при инфекционных пневмониях, связанных с высоковирулентным вирусом гриппа А (H5N1) птиц, эпидемическим вирусом гриппа А, вирусом тяжелого острого респираторного синдрома, вирусом тяжелого острого респираторного синдрома второго типа, вирусом ближневосточного респираторного синдрома [17, 18, 19]. Показано, что нейтрализация ФНО- α во время гриппозной инфекции может уменьшить легочную инфильтрацию и повреждение легких, что приводит к снижению летальности даже без нарушения вирусного клиренса [20, 21]. Известно, что продукция ИЛ-10 и легочная нейтрофильная инфильтрация являются двумя важными компонентами сбалансированного иммунного ответа на пневмонию. ИЛ-10 является ключевым цитокином, который регулирует реакцию воспаления в легких при ВВБП [22].

В проведенном наблюдательном исследовании продемонстрирован выраженный дисбаланс уровней про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ВВБП обеих групп как в период начала заболева-

ния, так и на 7-е сутки госпитализации, по сравнению с референсными значениями. При этом установлена патогенетическая роль цитокинов при повреждении легких [11, 23, 24]. Так, в ряде исследований показано, что ФНО- α играет ключевую роль в остром воспалении, приводя к разным формам легочного повреждения [25, 26, 27]. Исследования действия провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФН- γ) на нормальные эпителиальные клетки бронхов человека выявили, что ФНО- α , ИФН- γ и в меньшей степени ИЛ-1 β могут вызывать повреждения митохондрий и десмосом, снижать уровень окисления глюкозы, увеличивать содержание внутриклеточного Na^+/K^+ , аккумуляцию NO, индуцировать некроз и апоптоз эндотелиальных клеток, что может приводить к шедингу эпителия при повреждении легких [28, 29]. Есть исследования, показывающие, что LPS-индуцированный апоптоз макрофагов во многом связан с ИФН- γ , при этом его интенсивность снижается под действием ИЛ-4, ИЛ-10 [30, 31].

В результате исследования было показано, что включение в схему терапии ВВБП препарата Кагоцел через 7 суток лечения обеспечило контроль количества провоспалительного цитокина ФНО- α , в то время как при монотерапии антибиотиком его уровень в эти сроки превышал референсные значения в два раза. Уровень же противовоспалительного цитокина ИЛ-10 на 7-е сутки лечения в основной группе увеличивался в три раза по сравнению с менее выраженным повышением в группе с монотерапией. ИЛ-10, продуцируемый Th2 клонами лимфоцитов и моноцитами или макрофагами, способен ингибировать цитокиновый синтез и экспрессию поверхностных антигенов, регулировать воспаление, уменьшая его [32, 33].

Проведенное исследование продемонстрировало, что добавление индуктора интерферонов Кагоцела к стандартной антибактериальной терапии ВВБП способствовало снижению выраженной воспалительной реакции к 7-м суткам лечения, чего нельзя сказать в отношении группы пациентов, которые принимали только

Цефтриаксон: коэффициент ФНО- α / ИЛ-10 у них был в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе как на момент поступления в стационар, так и на 7-е сутки лечения, что свидетельствует о превалировании уровня провоспалительного ФНО- α над продукцией медиатора с оппозитным противовоспалительным эффектом – ИЛ-10.

На фоне приема комбинированной схемы терапии внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии с применением Цефтриаксона и Кагоцела длительность лихорадки, симптомов общей интоксикации и катаральных явлений были достоверно короче в среднем на 1 день, чем при использовании монотерапии антибиотиком.

Применение в комбинированной терапии внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии противовирусной составляющей позволяет достоверно сократить сроки госпитализации на 1 день и на 2 дня ускорить исчезновение инфильтратов в легких [34].

В процессе сочетанного применения противовирусного препарата Кагоцел с антибактериальным препаратом Цефтриаксон нежелательных реакций у пациентов выявлено не было; отмечены хорошая переносимость проводимой комбинированной терапии и отсутствие неблагоприятных побочных реакций.

Вывод

Добавление Кагоцела к стандартной схеме терапии ВВБП Цефтриаксоном способствует регулированию продукции ФНО- α и повышению уровня ИЛ-10, что клинически выражается в сокращении длительности лихорадки, симптомов общей интоксикации, катаральных явлений и сроков госпитализации (на 1 сутки) по сравнению с монотерапией Цефтриаксоном.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Ред.: Д. К. Львов. М.: МИА. 2013; 1200 с. [Handbook of Virology. Viruses and viral infections of humans and animals. Ed.: D. K. Lvov. Moscow: MIA. 2013; 1200 p. (in Russ.)]

2. Сологуб Т. В., Цыбалова Л. М., Токин И. И., Цветков В. В. Грипп в практике клинициста, эпидемиолога и вирусолога. М.: МИА. 2017; 272 с. [Sologub T. V., Tsybalova L. M., Tokin I. I., Tsvetkov V. V. Influenza in the practice of a clinician, epidemiologist and virologist. Moscow: MIA. 2017; 272 p. (in Russ.)]
3. ина Л. В., Львов Д. К. Грипп: история, клиника, патогенез. Лечащий врач. 2011; (10): 33–38. [Shchelkanov M. Yu., Kolobukhina L. V., Lvov D. K. Influenza: history, clinics, pathogenesis. The Practitioner. 2011; (10): 33–38. (in Russ.)] URL: <https://www.lvrach.ru/2011/10/115435275>.
4. Фазылов В. Х., Ситников И. Г., Сирина Е. В., Шевченко С. Б., Можина Л. Н., Замятина Л. А., Еганян Г. А., Гроппа Л. Г., Корсантия Б. М. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). Терапевтический архив. 2016; 88 (11): 68–75. [Fazylov V. Kh., Sitnikov I. G., Siirina E. V., Shevchenko S. B., Mozhina L. N., Zamyatina L. L., Yeganyan G. A., Groppa L. G., Korsantia B. M. Treatment for acute respiratory viral infection and influenza in daily clinical practice: Results of the multicenter international observational FLU-EE study. Terapevticheskii Arkhiv. 2016; 88 (11): 68–75. (in Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh2016881168–75.
5. Сергеева И. В., Демко И. В. Особенности течения внебольничной пневмонии на фоне гриппа А (H1N1) pdm09. Русский медицинский журнал. 2017; (18): 1280–1285. [Sergeeva I. V., Demko I. V. Features of the course of community-acquired pneumonia on a background of influenza A (H1N1) pdm09. Russian Medical Journal. 2017; (18): 1280–1285. (in Russ.)]
6. Сологуб Т. В., Токин И. И., Мидакари А. С., Цветков В. В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. Инфекционные болезни. 2017; 15(3): 25–32. [Sologub T. V., Tokin I. I., Midakari A. S., Tsvetkov V. V. Comparative efficacy and safety of the use of antiviral drugs in the treatment of patients with influenza. Infectious diseases. 2017; 15(3): 25–32. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1729–9225–2017–3–25–32.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с.
8. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2019; 97 с. [Clinical guide. Community-acquired pneumonia in adults. Moscow: Ministry of Public Health of Russian Federation. (in Russ.)] URL: https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20РФ.pdf.
9. Жукова О. В., Руина О. В., Кононова С. В., Ковышкина Т. М. Анализ эффективности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в клинической практике. Терапевтический архив. 2017; 89 (8): 17–21. [Zhukova O. V., Ruina O. V., Kononova S. V., Konyshkina T. M. Analysis of the effectiveness of antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia in clinical practice. Terapevticheskii Arkhiv. 2017; 89 (8): 17–21. (in Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh201789817–21.
10. Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Щелканов М. Ю., Бурцева Е. И., Лаврищева В. В., Самохвалов Е. И., Альховский С. В., Прилипов А. Г., Прошина Е. С., Авдеев С. Н., Суточникова О. А., Базарова М. В., Келли Е. И., Цурукалова Н. Д., Бланк И. А., Шестакова О. М., Колывашко О. Н., Арсенева Т. В., Амброси О. Е., Шульдяков А. А., Попов А. Ф., Симаклова А. И., Малышев Н. А., Чучалин А. Г., Львов Д. К. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания. Терапевтический архив. 2011; 83 (9): 48–53. [Kolobukhina L. V., Merkulova L. N., Shchelkanov M. Yu., Burtseva E. I., Lavrishcheva V. V., Samokhvalov E. I., Alkhovskiy S. V., Prilipov A. G., Proshina E. S., Avdeev S. N., Sutochnikova O. A., Bazarova M. V., Kelly E. I., Tsurukalova N. D., Blank I. A., Shestakova O. M., Kolivashko O. N., Arseneva T. V., Ambrosi O. E., Shulydyakov A. A., Popov A. F., Simakova A. I., Malyshev N. A., Chuchalin A. G., Lvov D. K. Pandemic influenza in Russia: specific features of clinical course and the absence of early etiotropic therapy as a risk factor of severe forms of the disease. Terapevticheskii Arkhiv. 2011; 83 (9): 48–53. (in Russ.)]
11. Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб: Фолиант, 2018. 512 с.
12. Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. Вопросы вирусологии. 2018; 63 (1): 10–18. [Ershov F. I., Narovlyansky A. N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons. Voprosy Virusologii. 2018; 63 (1): 10–18. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0507–4088–2018–63–1–10–18.
13. Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Бевза С. Л., Ершов Ф. И., Нестеренко В. Г., Сергеева Э. М., Легкова Т. П., Фельдфикс Л. И. Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей. Детские инфекции. 2008; 7 (4): 28–34. [Kharlamova F. S., Uchaikin V. F., Bevza S. L., Ershov F. I., Nesterenko V. G., Sergeeva E. M., Legkova T. P., Feldfiks L. I. Clinical efficacy of Kagocel in treatment for acute respiratory virus infections (ARVI) in children with constrictive laryngotracheitis. Children Infections. 2008; 7 (4): 28–34. (in Russ.)]
14. Ершов Ф. И., Боев Б. В., Ершов И. Ф. Математическое прогнозирование эффективности препарата Кагоцел для профилактики и терапии гриппа. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2014 (5): 50–53. [Ershov F. I., Boev B. V., Ershov I. F. Mathematical prognosis of Kagocel effectiveness for prophylaxis and therapy of influenza. Russian Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2014 (5): 50–53. (in Russ.)]
15. Malyshev N. A., Lvov N. I., Maltsev O. V. Evaluation of the efficacy and safety of complex therapy of acute respiratory disease of adenoviral etiology in young people // World Journal of Pharmaceutical Research. 2018. V. 7. Issue 16. P. 1724–1733.
16. Савенкова М. С., Исаева Е. И., Карашина О. В. и др. Анализ сравнительного лечения ОРВИ в эпидсезоны 2015–2016 гг. на основе результатов мультиплексной ПЦР-диагностики в условиях амбулаторной практики // Фарма-тека. 2017. № 1. С. 38–45.
17. Щелканов М. Ю., Колобухина Л. В., Львов Д. К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. Лечащий врач. 2013 (10): 49–54. [Shchelkanov M. Yu., Kolobukhina L. V., Lvov D. K. Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased level of epidemic threat. The Practitioner. 2013 (10): 49–54. (in Russ.)] URL: <http://www.lvrach.ru/2013/10/115435832>.
18. Щелканов М. Ю., Колобухина Л. В., Бурасова О. А., Кружкова И. С., Малеев В. В. COVID-19: этиология, клиника, лечение. Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (3): 421–445. [Shchelkanov M. Yu., Kolobukhina L. V., Burgasova O. A., Krzhkova I. S., Maleev V. V. COVID-19: etiology, clinic, treatment. Russian Journal of Infection and Immunity. 2020; 10 (3): 421–445. (in Russ.)] DOI: 10.15789/2220–7619-СЕС-1473
19. Щелканов М. Ю., Анянев В. Ю., Кузнецов В. В., Шуматов В. Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? Тихоокеанский медицинский журнал. 2015 (2): 94–98. [Shchelkanov M. Yu., Ananiev V. Yu., Kuznetsov V. V., Shumatov V. B. Middle East respiratory syndrome: when will smouldering focus outbreak? Pacific Medical Journal. 2015 (2): 94–98. (in Russ.)]
20. De Berge M. P., Ely K. H., Enelow R. I. Soluble, but not transmembrane, TNF- α is required during influenza infection to limit the magnitude of immune responses and the extent of immunopathology. Journal of Immunology. 2014; 192 (12): 5839–5851. DOI: 10.10049/jimmunol.1302729.
21. Shi X., Zhou W., Huang H., Zhu H., Zhou P., Zhu H., Ju D. Inhibition of the inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α with etanercept provides protection against lethal H1N1 influenza infection in mice. Critical Care. 2013; 17 (6): R301. DOI: 10.1186/cc13171.
22. Penaloza H. F., Salazar-Echegarai F. J., Bueno S. M., Interleukin 10 modulation of neutrophil subsets infiltrating lungs during Streptococcus pneumoniae infection. Biochemistry and Biophysics Reports. 2018; 13: 12–16. DOI: 10.1016/j.bbrep.2017.11.004.
23. Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. Pediatr Int. 2009; 51 (1): 91–6. DOI: 10.1111/j.1442–200X.2008.02678.x.
24. Bordon J, Aliberti S, Fernandez-Botran R, Uriarte S, Rane M, Duvvuri P, et al. Understanding the roles of cytokines and neutrophil activity and neutrophil apoptosis in the protective versus deleterious inflammatory response in pneumonia / Int J Infect Dis 2013; 17 (2): e76–e83. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.06.006.
25. Brito R, Lucena-Silva N., Torres L. C., Luna C. F., Correia J. B. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia / BMC Pulm Med. 2016; 16: 170. doi: 10.1186/s12890–016–0324-z.
26. Kumar S., Joos G., Boon L., Tournay K., Provoost S., Maes T. Role of tumor necrosis factor- α and its receptors in diesel exhaust particle-induced pulmonary inflammation / Scientific Reports, 2017, volume 7, Article number: 11508 (2017).
27. Tripon R. E., Neagoe I. B., Budisan L., Pop T. L., Cristea V., Stanca L. M., Lupse M. S. Systemic interleukins levels in community-acquired pneumonia and their association with adverse outcomes / Revista Română de Medicină de Laborator Vol. 27. Nr. 2, Aprilie, 2019. DOI: 10.2478/rirm-2019–0020.
28. Bacci M, Leme R, Zing N, Murad N, Adami F, Hinnig P, et al. IL-6 and TNF- α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients / Braz J Med Biol Res 2015; 48 (5): 427–432. DOI: 10.1590/1414–431X20144402.
29. Endeman H, Rijkers GT, Grutters JC, Biesma DH. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2011; 37 (6): 1431–8. DOI: 10.1183/09031936.00074410.
30. Suzuki T, Chow C-W, Downey GP. Role of innate immune cells and their products in lung immunopathology. Int J Biochem Cell Biol. 2008; 40 (6–7): 1348–61. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.01.003.
31. Wu E. K., Eliseeva S., Rahimi H., Schwarz E. M., Georas S. N. Restrictive lung disease in TNF-transgenic mice: correlation of pulmonary function testing and micro-CT imaging / Experimental Lung Research. 2019. Volume 45. P. 175–187.
32. Crisafulli E., Menendez R., Huerta A. et al. Systemic inflammatory pattern of patients with community-acquired pneumonia with and without COPD / Chest 2013; 143: 1009–1017. DOI: 10.1165/rcmb.2013–0386OC.
33. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. Thorax. 2002 57 (5): 438–41. DOI: 10.1136/thorax.57.5.438.
34. Попов А. Ф., Симаклова А. И., Комарова И. А. Эффективность применения противовирусного препарата Кагоцел® в комплексном лечении вирусно-бактериальных пневмоний в условиях стационара. Медицинский алфавит. 2019; 2 (27): 14–18. [Popov A. F., Simakova A. I., Komarova I. A. Effectiveness of antiviral drug Kagocel® in complex treatment of viral and bacterial pneumonia in hospital. Medical alphabet. 2019; 2 (27): 14–18. (in Russ.)] DOI: 10.33667/2078–5631–2019–2–27(402)–14–18.

