

Совет экспертов «Контроль над вирус-индуцированным воспалением дыхательных путей»

Драпкина О.М.¹,

Горелов А.В.^{2, 3},

Авдеев С.Н.⁴,

Остроумова О.Д.⁵,

Зайцев А.А.^{3, 6},

Калюжин О.В.⁴,

Карева Е.Н.^{4, 7}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 111123, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «РОСБИОТЕХ», 125080, г. Москва, Российская Федерация

⁷ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

24 июня 2024 г. под председательством академика РАН О.М. Драпкиной и под эгидой Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний состоялся Совет экспертов, на котором ведущие специалисты обсудили современные подходы к контролю над вирус-индуцированным воспалением дыхательных путей, обусловленным различными респираторными вирусами, включая возбудителей острых респираторных вирусных инфекций, гриппа и COVID-19.

В ходе заседания были детально рассмотрены ключевые аспекты патогенеза этих инфекций, роль воспалительных процессов в развитии осложнений, а также существующие и перспективные методы терапии. Особое внимание было уделено необходимости разработки и внедрения новых стратегий «управления вирус-индуцированным воспалением», в том числе с использованием оригинальных препаратов. Представлен отечественный препарат ХС221GI, который продемонстрировал высокую эффективность и безопасность. По итогам обсуждения эксперты пришли к согласию о важности интеграции новых противовоспалительных подходов в клинические рекомендации по лечению респираторных инфекций различного генеза.

Ключевые слова:

острые
респираторные
вирусные
инфекции; грипп;
COVID-19; вирус-
индуцированное
воспаление

Для цитирования: Драпкина О.М., Горелов А.В., Авдеев С.Н., Остроумова О.Д., Зайцев А.А., Калюжин О.В., Карева Е.Н. Совет экспертов «Контроль над вирус-индуцированным воспалением дыхательных путей» // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 3. С. 0–00. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2024-13-3-00-00>

Статья поступила в редакцию 26.08.2024. Принята в печать 09.09.2024.

Expert council «Control of virus-induced respiratory tract inflammation»

Drapkina O.M.¹, Gorelov A.V.^{2,3},
Avdeev S.N.⁴, Ostroumova O.D.⁵,
Zaitsev A.A.^{3,6}, Kalyuzhin O.V.⁴,
Kareva E.N.^{4,7}

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of Russian Federation, 101990, Moscow, Russian Federation

² Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, Russian Federation

³ Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

⁶ Russian Biotechnological University, 125080, Moscow, Russian Federation

⁷ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

Abstract

At an expert panel, leading specialists discussed modern approaches to controlling virus-induced inflammation of the respiratory tract, caused by various respiratory infections, including acute respiratory viral infections, influenza, and COVID-19. During the meeting, key aspects of the pathogenesis of these infections, the role of inflammatory processes in the development of complications, as well as existing and prospective treatment methods were thoroughly examined. Special attention was given to the need for developing and implementing new strategies for managing virus-induced inflammation, including the use of innovative drugs such as XC221GI, which has demonstrated high efficacy and safety. As a result of the discussions, the experts reached a consensus on the importance of integrating new anti-inflammatory approaches into clinical guidelines for the treatment of respiratory infections of various origins.

For citation: Drapkina O.M., Gorelov A.V., Avdeev S.N., Ostroumova O.D., Zaitsev A.A., Kalyuzhin O.V., Kareva E.N. Expert council “Control of virus-induced respiratory tract inflammation”. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2024; 13 (3): 00–00. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2024-13-3-00-00> (in Russian)

Received 26.08.2024. Accepted 09.09.2024.

Keywords:

acute respiratory viral infections;
influenza;
COVID-19;
virus-induced inflammation

Острые респираторные инфекции занимают 1-е место в структуре инфекционной заболеваемости и составляют 90% всех болезней данной группы. В России число людей, у которых зарегистрированы острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), ежегодно превышает 30 млн. В среднем взрослый человек переносит 1–4 эпизода ОРВИ в течение года. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире около 1 млрд человек в год заболевают ОРВИ [1], до 500 тыс. случаев завершаются летальным исходом. В 2022 г. в России 29,1% населения переболели ОРВИ [2, 3]. По оценкам Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), с 2010 по 2022 г. грипп стал причиной 9,4–41 млн заболеваний, 100–710 тыс. госпита-

лизаций и до 52 тыс. смертей ежегодно [4]. В отношении острой респираторной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2 (COVID-19), в мире зарегистрировано более 770 млн случаев и 7,0 млн смертей, в России – более 23 млн и более 400 тыс. соответственно. В 2022 г. прямые и косвенные потери от инфекционных болезней в России составили более 1,6 трлн руб., из них наибольшее бремя приходится на острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации [5].

Вследствие высокой изменчивости антигенных структуры циркулирующих респираторных вирусов и многообразия возбудителей ОРВИ становятся практически неконтролируемыми заболеваниями. При этом риск заболевания существует в любое время года, так как респираторные вирусы

циркулируют среди населения круглогодично. В свою очередь, трудности лечения и профилактики ОРВИ обусловлены как многообразием патогенов, так и высокой вероятностью сочетанных инфекций (микст-инфекций), сходством клинических проявлений гриппа и других ОРВИ, а также недоступностью в широкой клинической практике методов экспресс-диагностики.

ОРВИ являются наиболее частой причиной обращения к врачу первичного звена, что связано с высокой контагиозностью и легкостью механизмов передачи возбудителей. Респираторные вирусы выработали механизмы быстрого распространения и поддерживают эту стратегию благодаря высокой скорости изменчивости своих структур.

Ключевым патофизиологическим процессом при ОРВИ, определяющим симптомы и исходы этих заболеваний, является вирус-индуцированное воспаление [6]. При недостаточной эффективности местных факторов защиты вирусы поражают клетки цилиндрического эпителия дыхательных путей. Это приводит к их разрушению, фагоцитозу макрофагами и инфильтрации эпителия мононуклеарными клетками, продуцирующими провоспалительные цитокины, лейкоцитоны, ферменты и кислородные радикалы. Формируются местное воспаление и общий интоксикационный синдром, характеризующийся лихорадкой, слабостью, мышечной и головной болью [7]. Известно, что после первичного поражения эпителия дыхательных путей индуцированная вирусом продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов приводит к повышению проницаемости эндотелия, что в конечном итоге не только обеспечивает развитие катаральных и интоксикационных симптомов, но и формирует условия для воспроизведения вируса, генерализации воспаления и дальнейшего распространения инфекции [8, 9]. Максимально наглядно это продемонстрировала пандемия COVID-19, но необходимо подчеркнуть, что все респираторные вирусы являются триггером вирус-индуцированного воспаления [10].

ОРВИ любой этиологии может протекать с различными осложнениями, такими как ассоциированные неотложные состояния (менингоэнцефалит, пневмония, миокардит и др.), вторичные бактериальные инфекции и декомпенсация имеющихся соматических заболеваний. В патогенезе многих, в том числе неинфекционных, хронических заболеваний ключевое значение имеет персистирующее воспаление, и вирус-индуцированное воспаление на фоне ОРВИ у пациентов данной группы способствует обострению и более тяжелому течению сопутствующих заболеваний с мало прогнозируемым исходом.

Существуют 2 основных подхода к разработке противовирусных средств, обеспечивающих контроль скорости воспроизведения респираторных вирусов: воздействие на вирусные структуры и воздействие на структуры организма человека и изменение условий развития вируса (англ. Host Response Strategy). Однако доступные средства, действующие на структуры вируса, не обеспечивают управление вирус-индуцированным воспалением и, как следствие, ограничены в управлении инфекционным процессом. Еще одним поводом для настороженности является неуклонный рост резистентности возбудителей инфекционных заболеваний,

в том числе коронавирусов, к противовирусным препаратам, механизм действия которых реализуется на уровне белков, вовлеченных в репликацию вирусного генома.

В мировом научном сообществе активно изучаются возможности разработки новых универсальных стратегий контроля инфекционного процесса, которые можно использовать для борьбы с большинством респираторных вирусных заболеваний [11, 12]. С целью обсуждения новой парадигмы управления респираторными вирусными инфекциями 24 июня 2024 г. под председательством академика РАН О.М. Драпкиной и под эгидой Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний состоялся Совет экспертов. В его работе приняли участие ведущие специалисты в области терапии и общей врачебной практики, эпидемиологии, пульмонологии, иммунологии, аллергологии и молекулярной фармакологии. В результате дискуссии подготовлена резолюция, отражающая согласованное междисциплинарное мнение экспертов по контролю над вирус-индуцированным воспалением у пациентов с гриппом, COVID-19 и ОРВИ на амбулаторном этапе.

Открывая заседание Совета экспертов, **академик РАН О.М. Драпкина** отметила, что пациенты с хроническими неинфекциональными заболеваниями (ХНИЗ) относятся к группе риска тяжелого течения ОРВИ [13]. В свою очередь, развитие ОРВИ отягощает течение ХНИЗ (сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и др.). При этом серьезность декомпенсации ХНИЗ может намного превысить тяжесть симптоматики ОРВИ и потребовать гораздо более длительного срока терапии.

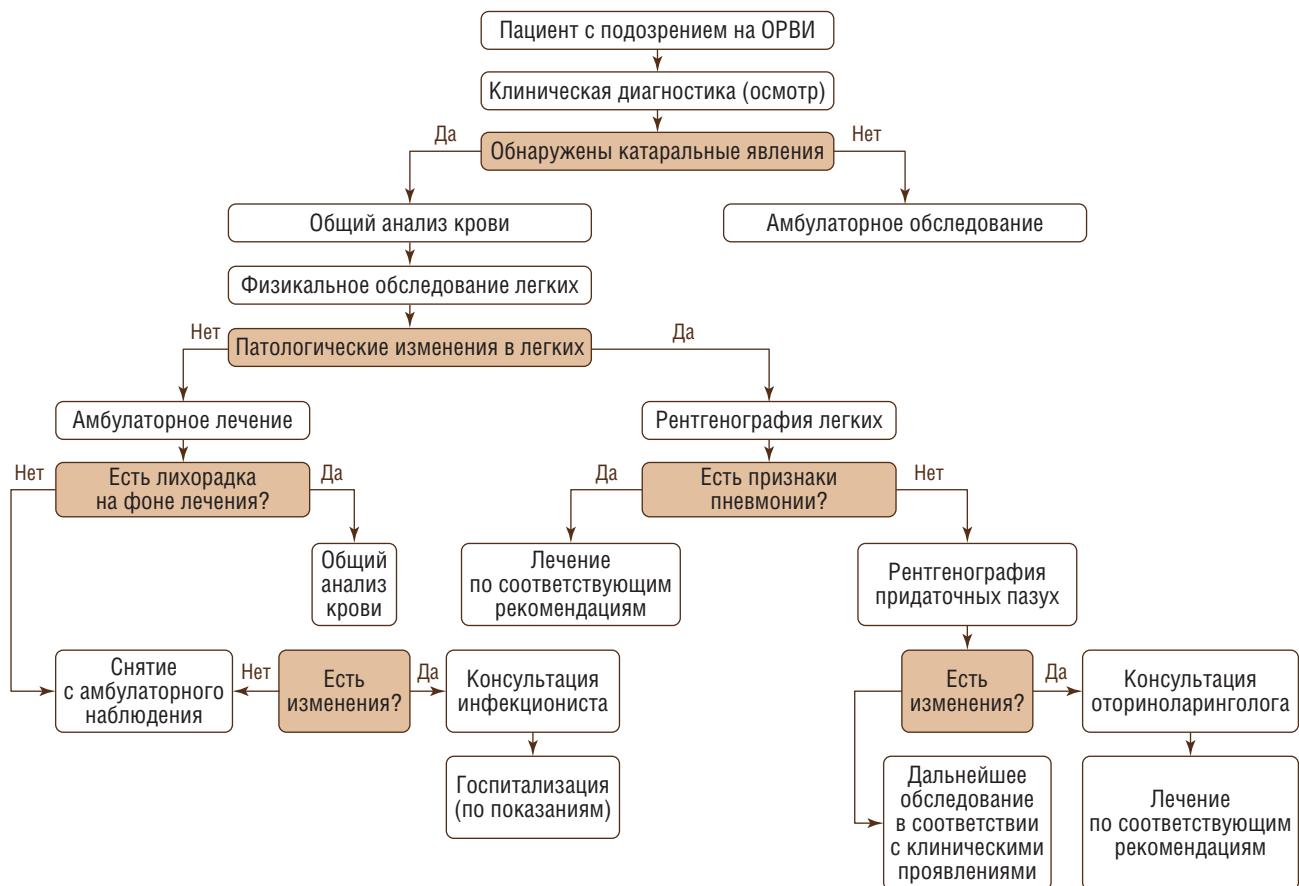
В докладе академика РАН О.М. Драпкиной был представлен детальный алгоритм обследования пациентов с симптомами ОРВИ на амбулаторном этапе (см. рисунок).

Вирус-индуцированное воспаление и роль эндотелия

COVID-19, вирус гриппа и другие респираторные вирусы являются абсолютными паразитами организма человека и в ходе эволюции выработали механизмы быстрого распространения, которое поддерживает благодаря высокой скорости изменчивости своих структур.

Респираторные вирусы способны инфицировать эндотелиальные и эпителиальные клетки человека с сопоставимой частотой. Исследования на клеточных культурах показали, что продукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкины (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 (CXCL8), CXCL10 и другими эпителиальными и эндотелиальными клетками значительно увеличивалась после заражения респираторными вирусами [7, 14]. Кроме того, под влиянием респираторных вирусов происходит нарушение целостности и проницаемости эндотелия микрососудов легких [8]. Это играет ключевую роль в патогенезе респираторных инфекций.

Профессор О.Д. Остроумова подробно описала роль эндотелия в гомеостазе и реализации вирус-индуцированного воспаления верхних и нижних дыхательных путей. Заражение вирусом клеток респираторного эпителия вызывает высвобождение интерферонов I типа (ИФН- α / β), пере-



Алгоритм обследования пациентов с симптомами острой респираторной вирусной инфекции на амбулаторном этапе (адаптировано из [12])

дающего соседним незараженным клеткам сигнал внедрения патогена. Это сопровождается локальным высвобождением из клеток эпителия разнообразных провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО α и др.) и активацией прилежащих клеток эндотелия сосудов. Активация эндотелия приводит к образованию хемоаттрактанта ИЛ-8 и хемокинов CXCL10 и др., обеспечивающих транс-эндотелиальную миграцию в очаг воспаления клеток иммунного ответа. При этом накопление нейтрофилов коррелирует с повышением уровня ИЛ-6, ИЛ-8 (CXCL8), CXCL10 и отражает интенсивность воспалительного процесса в ткани. Запускаются процессы разрушения зараженных вирусом клеток эпителия и эндотелия – закономерный механизм ограничения вирусной репликации. Повышение пропускной способности эндотелия за счет локальной выработки хемокинов способствует миграции жидкости, что приводит к развитию катаральных симптомов [14, 15]. Кроме того, ИЛ-6, образующийся локально при вирусном воспалении респираторного тракта в условиях повышенной проницаемости эндотелия, проникает в системный кровоток и, являясь мощным пирогеном, обеспечивает системные эффекты интоксикации [7, 16–18]. Также через эндотелий из кровеносного русла проникают лейкоциты, которые могут стать мишенью для размножения вируса, что способствует распространению вирусных частиц в зараженных тканях респираторного тракта и дальнейшему разгару инфекционного процесса [19–21].

Профессор Е.Н. Карева остановилась на роли хемокинов в течении ОРВИ. Она подчеркнула, что комплекс CXCL10–CXCR3 служит критическим фактором развития легочной патологии, включая отек ткани легкого с тромбозом микрососудистого русла [6, 22]. Повышенная экспрессия CXCR3 обнаружена в бронхоальвеолярном лаваже и мононуклеарной фракции крови у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [23, 24]. Чрезмерное выделение хемокинов и гипервоспаление при инфекциях, вызванных SARS, MERS, вирусом гриппа и SARS-CoV-2, могут быть прямой причиной развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). CXCL10, также известный как ИФН- γ -индукцируемый белок 10 (IP-10), связывается с рецептором CXCR3 и действует как хемоаттрактант для иммунных клеток, усиливает хемотаксис, ангиостаз и рекрутование макрофагов, клеток Th1 и NK-клеток. Изменения экспрессии CXCL10 связаны с инфекционно-воспалительными заболеваниями и иммунной дисфункцией. В случае COVID-19 уровни CXCL10 в сыворотке крови коррелируют с тяжестью заболевания и степенью вирусной нагрузки. Кроме этого, CXCL10 является признанным биомаркером различной степени прогрессирования и тяжести течения болезни. Представленные данные объясняют особое внимание к локальным воспалительным механизмам, реализуемым с помощью хемокинов семейства CXCL в зараженных тканях, в качестве фармакологической мишени для создания новых лекарственных препаратов, целесообразных для эмпирической терапии ОРВИ различной этиологии

Специалисты пришли к единому мнению, что сбалансированное фармакологическое управление вирус-индуцированным воспалением позволяет затормозить процесс вовлечения новых клеток в репродукцию вируса и ограничить воспалительную реакцию, что обеспечит патогенетическое купирование интоксикационных и катаральных симптомов, позволит создать условия для адаптивной организации иммунного ответа на внедрение вируса и обеспечить гладкое течение этапа реконвалесценции.

Роль противовоспалительных стратегий в терапии респираторных вирусных инфекциях

Было отмечено, что имеющиеся научные данные о влиянии различных противовоспалительных стратегий в лечении гриппа, ОРВИ, внебольничной пневмонии (ВП), обострения хронической обструктивной болезни легких/хронического бронхита неполные [25, 26]. В ходе обсуждения различных противовоспалительных стратегий ведения больных эксперты детально рассмотрели опыт, полученный в период пандемии COVID-19.

Отмечено, что воспалительный ответ является не только следствием инфекции SARS-CoV-2, но и дополнительным фактором, способствующим проникновению вируса в эпителиальные клетки. Экспериментальные данные показали, что подавление выработки воспалительных медиаторов в эпителиальных клетках значительно снижает степень их инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Ранее в исследовании J. Kearley и соавт. было показано, что вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и риновирус индуцируют высвобождение мощного провоспалительного цитокина ИЛ-33 из клеток бронхиального эпителия примерно в одни и те же сроки [27]. Этот процесс указывает на наличие общего патофизиологического механизма воспаления, характерного для вирусных инфекций.

Академик РАН С.Н. Авдеев представил данные, демонстрирующие зависимость между тяжестью течения COVID-19 и выраженной вирус-индуцированного воспаления. Установлено, что степень вовлеченности легочной паренхимы коррелирует с уровнем С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с COVID-19 [28]. В другом исследовании продемонстрировано уменьшение выживаемости пациентов с повышенным уровнем СРБ [29]. В период пандемии COVID-19 в рутинной клинической практике стали использовать уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 в качестве прогностического маркера: чем выше уровень ИЛ-6, тем хуже были исходы COVID-19 [30].

Одним из направлений противовоспалительной терапии при респираторных инфекциях является применение глюкокортикоидов (ГК). Эксперты обсудили результаты исследований, в которых изучался эффект применения ГК у пациентов с вирусным воспалением дыхательных путей. Одним из первых крупных исследований, продемонстрировавших эффективность дексаметазона, стало исследование RECOVERY, в котором было показано, что дексаметазон снижает летальность на 17% у госпитализированных пациентов с COVID-19, причем наиболее впечатляющие результаты были у пациентов с тяжелым течением болезни, получавших кислородотерапию или искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [31]. Однако

назначение ГК в раннюю фазу, напротив, усиливала репликацию вируса и приводило к ухудшению в дальнейшем клинической картины [32]. Показано, что применение высоких доз ГК было ассоциировано с более высокой смертностью и повышенной потребностью в ИВЛ по сравнению с применением стандартных доз ГК. При COVID-19 ГК играют важную роль в лечении случаев тяжелого течения болезни, тогда как при гриппе A(H1N1) pdm09 они применяются крайне ограниченно и с осторожностью [33].

Профессор А.А. Зайцев представил данные о применении ГК у пациентов с ВП. Продемонстрированы результаты исследования, включавшего анализ 800 случаев ВП тяжелого течения, в котором было показано, что пациенты, получавшие терапию гидрокортизоном, имели более низкий риск смерти по сравнению с плацебо [34]. В другом исследовании применение метилпреднизолона у пациентов с тяжелым течением ВП и выраженной воспалительной реакцией (уровень СРБ >150 мг/л) было связано с более низким риском клинической неудачи, при этом значимого влияния на выживаемость получено не было [35]. В опубликованных систематических обзорах по обсуждаемой проблеме было показано, что применение ГК системного действия сокращает сроки достижения клинической стабилизации и длительность пребывания в стационаре, уменьшает вероятность развития ОРДС, потребность в ИВЛ и летальность [36–39]. В то же время опубликованные в 2022–2023 гг. результаты двух крупных рандомизированных клинических исследований продемонстрировали противоположные результаты по влиянию на прогноз [39, 40].

Эксперты сошлись во мнении, что ГК не являются идеальными кандидатами в качестве противовоспалительных агентов при пневмонии, острых вирусных респираторных заболеваниях, поскольку остаются неясными оптимальные сроки их назначения, выбор препарата и длительность его применения [41–44]. Необходима разработка новых стратегий контроля над индуцированным воспалением, которые могут способствовать улучшению клинических исходов у пациентов с гриппом, COVID-19, пневмонией и ОРВИ различного генеза.

Одной из таких стратегий является «управление вирусными инфекциями через контроль воспаления», которая направлена на уменьшение воспалительной реакции организма, обусловленной вирусными агентами. Это приводит к более эффективной элиминации вирусов и снижению тяжести течения заболевания. Таким лекарственным средством является оригинальный российский препарат XC221GI (1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил] пергидроазин-2,6-дион (XC221GI), АО «Валента Фарм», Россия).

На территории России XC221GI зарегистрирован в 2022 г. Этому моменту предшествовал более чем 10-летний период изучения препарата. **Профессор О.В. Калюжин** подробно рассказал о результатах доклинических исследований препарата, которые были проведены на 6 экспериментальных моделях ОРВИ (грипп, парагрипп, метапневмовирусная, риновирусная, РСВ- и SARS-CoV-1-инфекции). В результате этих исследований установлен фокусный антихемокиновый эффект препарата, его способность ускорять эрадикацию вируса в легочной ткани и снижать показатели смертности у животных.

Исследования на культурах клеток HEK и A549, инфицированных РСВ, метапневмовирусом, вирусами гриппа и парагриппа, показали, что XC221GI снижает передачу сигналов через ИФН- γ сигнальный путь на 20–25%. Кроме того, препарат подавлял выработку провоспалительных цитокинов ИЛ-6 (на 55–85%) и ИЛ-8 (на 40%) эпителиальными клетками, зараженными РСВ, *in vitro*. Важно, что XC221GI не оказывал влияния на выработку ИЛ-6 и ИЛ-8 неинфицированными клетками [43, 44]. Препарат снижал экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) белка NS1 РСВ, что свидетельствовало о его способности подавлять не только воспалительный ответ, но и репликацию вируса [45, 46]. Противовоспалительная активность XC221GI также доказана на моделях *in vivo* у мышей линии C57BL6 с ИФН γ -индукцированным поражением дыхательных путей. Установлена способность препарата снижать уровень нейтрофильного воспаления и продукцию хемокинов (CXCL9, CXCL10, CXCL11) в легких мышей. Эффекты XC221GI были сопоставимы с действием дексаметазона либо превосходили его. Изучение влияния XC221GI на патологические изменения в легких у хлопковых крыс, зараженных РСВ, продемонстрировало, что введение препарата приводило к достоверному снижению выраженности альвеолита и интерстициальной пневмонии. Кроме этого, XC221GI существенно снижал вирусную нагрузку в легких животных, зараженных РСВ, по сравнению с животными контрольной группы [43].

Проведенные токсикологические исследования XC221GI продемонстрировали его низкий уровень токсичности (4-й класс «Малотоксичные вещества») и высокий профиль безопасности. Препарат не обладал иммунотоксическими, аллергизирующими, мутагенными и канцерогенными свойствами, не оказывал местнораздражающего, а также эмбриотоксического и тератогенного воздействия и не влиял на репродуктивную функцию [44].

Полученные положительные результаты доклинических исследований послужили основанием для проведения клинических исследований с целью изучения эффективности и безопасности препарата у пациентов с COVID-19, гриппом и другими ОРВИ с различной степенью тяжести течения болезни.

Опубликованы результаты многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых оценивали безопасность и клиническую эффективность терапии препаратом XC221GI у пациентов как с легкой, так и со среднетяжелой и тяжелой формами течения COVID-19 [46, 47].

У пациентов с легкой формой COVID-19 на фоне приема препарата XC221GI клиническое улучшение наступало на сутки быстрее по сравнению с группой плацебо [46]. В результате оценки эффективности по первичной конечной точке (ПКТ) в группе ITT (*intention-to-treat*) было установлено, что терапия препаратом XC221GI статистически значимо ($p=0,0082$) уменьшала вероятность перехода COVID-19 к среднетяжелому и тяжелому течению: доля пациентов, у которых заболевание перешло к более тяжелому течению за весь период исследования, составила 1,5% (2 пациента из 137) в группе XC221GI и 7,4% (10 пациентов из 135) в группе плацебо.

У госпитализированных пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 в группе ITT клиническое улучшение к 10-му дню наблюдали у 43 (75,4%) пациентов в группе XC221GI и у 34 (57,6%) пациентов в группе плацебо. В группе PP (*per protocol*) были получены аналогичные результаты: клиническое улучшение достигнуто у 77,8 и 59,6% пациентов соответственно. Таким образом, и основной, и дополнительный анализы по ПКТ свидетельствовали об эффективности препарата XC221GI и его статистически значимом превосходстве над плацебо ($p=0,0191$): доля пациентов, достигших клинического улучшения в группе XC221GI, была в 1,3 раза больше по сравнению с группой плацебо. При этом значение сатурации кислорода на атмосферном воздухе $\geq 95\%$ у пациентов из группы XC221GI было достигнуто почти на сутки быстрее, чем у пациентов из группы плацебо. Кроме того, XC221GI ускорял снижение температуры тела: статистически значимые различия с группой плацебо были выявлены уже к вечеру 2-го дня от начала терапии [47].

Также в рамках многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования доказана эффективность препарата XC221GI в лечении гриппа и ОРВИ у взрослых. Выявлены статистически значимые различия по времени достижения клинического улучшения между группами: на фоне приема препарата XC221GI время от момента первого приема до клинического улучшения было на сутки меньше, чем в группе плацебо; медиана времени достижения события составила 96 и 120 ч соответственно. На сутки быстрее и у большей доли пациентов по сравнению с плацебо происходило купирование лихорадки и головной боли. В результате приема XC221GI существенно быстрее регрессировали катаральные симптомы. Анализ нежелательных явлений показал статистически значимые различия между группами в категории «Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения»: 12 (30,8%) случаев в группе XC221GI по сравнению с 27 (69,2%) случаями в группе плацебо ($p=0,014$). Нежелательные явления включали кашель, насморк/заложенность носа и орофарингальную боль, которые были симптомами основного заболевания [48].

Таким образом, в серии доклинических исследований XC221GI продемонстрировано его фокусное антихемокиновое действие (влияние непосредственно на уровень основных медиаторов воспаления). Такие свойства препарата позволяют при его применении минимизировать избыточное подавление функций иммунной системы и обеспечивают высокий профиль безопасности. Механизм действия XC221GI не создает ограничений к назначению его совместно с традиционными противовирусными средствами ввиду различия мишенией действия. Эти свойства дополняются высокой эффективностью препарата, продемонстрированной в ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемым клиническим исследований у пациентов с ОРВИ, гриппом и COVID-19 различной степени тяжести.

Учитывая представленные данные, эксперты пришли к согласованному мнению, что препарат XC221GI может

быть рекомендован для управления вирус-индуцированным воспалением в качестве эмпирического средства патогенетической терапии ОРВИ у широкого круга пациентов.

По итогам заседания эксперты пришли к следующим выводам:

- 1) ОРВИ любой этиологии способны индуцировать избыточную воспалительную реакцию, которую необходимо контролировать;
- 2) необходимо рассмотреть возможность применения новых лечебных технологий и препаратов, способных управлять вирус-индуцированным воспалением и, таким образом, контролировать исход заболевания;
- 3) препарат XC221GI обеспечивает сбалансированное управление вирус-индуцированным воспалением и может применяться для патогенетической терапии ОРВИ у широкого спектра пациентов;
- 4) противовоспалительная селективность препарата XC221GI позволяет избежать неконтролируемого угнетения разных звеньев иммунной системы, а механизм действия не создает ограничений к назначению его совместно с традиционными противовирусными средствами ввиду различия мишений действия;
- 5) целесообразно рассмотреть возможность включения препарата XC221GI в клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» и «Грипп у взрослых».

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Драпкина Оксана Михайловна (Oksana M. Drapkina) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: drapkina@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Горелов Александр Васильевич (Alexander V. Gorelov) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: agorelov_05@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>

Авдеев Сергей Николаевич (Sergey N. Avdeev) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: serg_avdeev@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

Остроумова Ольга Дмитриевна (Olga D. Ostroumova) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Зайцев Андрей Алексеевич (Andrey A. Zaitsev) – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва, Российская Федерация

E-mail: a-zaicev@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>

Калюжин Олег Витальевич (Oleg V. Kalyuzhin)* – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: kalyuzhin@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>

Карева Елена Николаевна (Elena N. Kareva) – доктор медицинских наук, профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры фармакологии Института биодизайна и моделирования живых систем Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: elenakareva@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>

* Автор для корреспонденции.

ЛИТЕРАТУРА

1. URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
2. Rudan I., O'Brien K.L., Nair H. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries // J. Glob. Health. 2013. Vol. 3, N 1. Article ID 10401. DOI: <https://doi.org/10.7189/jogh.03.010401>
3. Qu J.-X., Gu L., Pu Z.-H. et al. Viral etiology of community-acquired pneumonia among adolescents and adults with mild or moderate severity and its relation to age and severity // BMC Infect. Dis. 2015. Vol. 15. P. 89. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0808-0>
4. URL: <https://www.who.int/europe/health-topics/influenza-seasonal/estimating-disease-burden-of-influenza>
5. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Российской Федерации в 2022 году». URL: https://rosptrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076
6. Camp J.V., Jonsson C.B. A role for neutrophils in viral respiratory disease // Front. Immunol. 2017. Vol. 8. P. 550. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00550>
7. Han T., Lai Y., Jiang Y., Liu X., Li D. Influenza A virus infects pulmonary microvascular endothelial cells leading to microvascular leakage and release of pro-inflammatory cytokines // PeerJ. 2021. Vol. 9. Article ID e11892. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.11892>
8. Gawrysiak M., Gajewski A., Szewczyk R., Likońska A., Michlewska S., Chmiela M. et al. Human rhinovirus HRV16 impairs barrier functions and regeneration of human lung vascular endothelium // Allergy. 2021. Vol. 76, N 6. P. 1872–1875. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14671>
9. Griffin D.O., Brennan-Rieder D., Ngo B. et al. The importance of understanding the stages of COVID-19 in treatment and trials // AIDS Rev. 2021. Vol. 23, N 1. P. 40–47. DOI: <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.200001261>
10. Latreille E., Lee W.L. Modulation of the host response as a therapeutic strategy in severe lung infections // Viruses. 2023. Vol. 15, N 7. P. 1462. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15071462>
11. Bai H., Si L., Jiang A. et al. Mechanical control of innate immune responses against viral infection revealed in a human lung alveolus chip // Nat. Commun. 2022. Vol. 13. P. 1928. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29562-4>
12. Клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых». Москва : Минздрав России, 2021.
13. СанПиН 3.3686-21. «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». XXXIV. Профилактика гриппа и других острых респираторных (зарегистрировано в Министерстве России 15.02.2021 № 62500)
14. Zeng H., Belser J.A., Goldsmith C.S., Gustafson K.M., Veguilla V., Katz J.M., Tumpey T.M. A(H7N9) Virus results in early induction of proinflammatory cytokine responses in both human lung epithelial and endothelial cells and shows increased human adaptation compared with avian H5N1 virus // J. Virol. 2015. Vol. 89, N 8. P. 4655–4667. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.03095-14>
15. Sedgwick J.B., Menon I., Gern J.E., Busse W.W. Effects of inflammatory cytokines on the permeability of human lung microvascular endothelial cell monolayers and differential eosinophil transmigration // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. Vol. 110, N 5. P. 752–756. DOI: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.128581>
16. Norris C.A., He M., Kang L.I., Ding M.Q., Radher J.E., Haynes M.M. et al Synthesis of IL-6 by hepatocytes is a normal response to common hepatic stimuli // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 4. Article ID e96053. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224498>
17. Suliman B.A. Interleukin 6 is a two-edged sword: a centerpiece in the immune response against the SARS-CoV-2 // Clin Lab. 2021. DOI: <https://doi.org/10.7754/ClinLab.2022.220741>
18. Ramos I., Fernandez-Sesma A. Modulating the innate immune response to influenza a virus: potential therapeutic use of anti-inflammatory drugs // Front. Immunol. 2015. Vol. 6. P. 361. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00361>
19. Cline T.D., Beck D., Bianchini E. Influenza virus replication in macrophages: balancing protection and pathogenesis // J. Gen. Virol. 2017. Vol. 98, N 10. P. 2401–2412. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000922>
20. Li H., Wang A., Zhang Y., Wei F. Diverse roles of lung macrophages in the immune response to influenza A virus // Front. Microbiol. 2023. Vol. 14. Article ID 1260543. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1260543>
21. Laza-Stanca V., Stanciu L.A., Message S.D., Edwards M.R., Gern J.E., Johnston S.L. Rhinovirus replication in human macrophages induces NF-κappaB-dependent tumor necrosis factor alpha production // J. Virol. 2006. Vol. 80, N 16. P. 8248–8258. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00162-06>
22. Altara R., Mallat Z., Booz G.W., Zouein F.A. The CXCL10/CXCR3 axis and cardiac inflammation: implications for immunotherapy to treat infectious and noninfectious diseases of the heart // J. Immunol. Res. 2016. Vol. 2016. Article ID 4396368. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/4396368>
23. Ichikawa A., Kuba K., Morita M., Chida S., Tezuka H., Hara H. et al. CXCL10-CXCR3 enhances the development of neutrophil-mediated fulminant lung injury of viral and nonviral origin // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol. 187, N 1. P. 65–77. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0508OC>
24. Xu G., Qi F., Li H. et al. The differential immune responses to COVID-19 in peripheral and lung revealed by single-cell RNA sequencing // Cell Discov. 2020. Vol. 6. P. 73. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00225-2>
25. Callahan V., Hawks S., Crawford M.A., Lehman C.W., Morrison H.A., Ivester H.M. et al. The pro-inflammatory chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 are upregulated following SARS-CoV-2 infection in an AKT-dependent manner // Viruses. 2021. Vol. 13, N 6. P. 1062. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13061062>
26. Belon L., Skidmore P., Mehra R., Walter E. Effect of a fever in viral infections – the «Goldilocks» phenomenon? // World J. Clin. Cases. 2021. Vol. 9, N 2. P. 296–307. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i2.296>
27. Kearley J., Silver J.S., Sanden C., Liu Z., Berlin A.A., White N. et al. Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection // Immunity. 2015. Vol. 42, N 3. P. 566–579. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.011>
28. Tordjman M., Mekki A., Mali R.D., Monnier H., Neveu S., Chassagnon G. et al. Determining extent of COVID-19 pneumonia on CT based on biological variables // Respir. Med. 2020. Vol. 175. Article ID 106206. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106206>
29. Luo X., Zhou W., Yan X., Guo T., Wang B., Xia H. et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with Coronavirus 2019 // Clin. Infect. Dis. 2020. Vol. 71, N 16. P. 2174–2179. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa641> PMID: 32445579; PMCID: PMC7314209.
30. Mahmood S.B.Z., Majid H., Arshad A., Zaib-Un-Nisa, Niazali N., Kazi K. et al. Interleukin-6 (IL-6) as a predictor of clinical outcomes in patients with COVID-19 // Clin. Lab. 2023. Vol. 69, N 6. DOI: <https://doi.org/10.7754/ClinLab.2022.220741> PMID: 37307132.
31. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 384, N 8. P. 693–704. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436> PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
32. Matthay M.A., Wick K.D. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome // J. Clin. Invest. 2020. Vol. 130, N 12. P. 6218–6221. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI43331> PMID: 32976118; PMCID: PMC7685752.
33. Monreal E., Sainz de la Maza S., Natera-Villalba E., Beltrán-Corbellini Á., Rodríguez-Jorge F., Fernández-Velasco J.I. et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2021. Vol. 40, N 4. P. 761–769. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04078-1> PMID: 33083917; PMCID: PMC7575217.
34. Dequin P., Meziani F., Quenot J. et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia // N. Engl. J. Med. 2023. Vol. 388. P. 1931–1941.
35. 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. Vol. 313, N 7. P. 677–686. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.88>
36. Feldman C., Anderson R. Corticosteroids in the adjunctive therapy of community-acquired pneumonia: an appraisal of recent meta-analyses of clinical trials // J. Thorac. Dis. 2016. Vol. 8, N 3. P. 162–171. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.02.43>
37. Siemieniuk R., Meade M., Alonso-Coello P. et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis // Ann. Intern. Med. 2015. Vol. 163, N 7. P. 519–528. DOI: <https://doi.org/10.7326/m15-0715>
38. Chen L.P., Chen J.H., Chen Y. et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials // World J. Emerg. Med. 2015. Vol. 6, N 3. P. 172–178. DOI: <https://doi.org/10.5847/wjem.j1920-8642.2015.03.002>
39. Meduri G., Shih M.-C., Bridges L. et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia // Intensive Care Med. 2022. Vol. 48, N 8. P. 1009–1023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06684-3>
40. Saleem N., Kulkarni A., Snow T.A.C. et al. 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. Vol. 163, N 3. 484–497. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.2229>
41. Авдеев С.Н., Дехин А.В., Зайцев А.А. и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т. 32, № 3. С. 295–355.
42. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония // РМЖ. 2009. Т. 17, № 5. С. 361–367.
43. Стукова М.А., Рыдовская А.В., Проскурина О.В., Мочалов С.В., Шурыгина А.-П.С., Небольсин В.Е. Фармакодинамическая активность нового соединения XC221GI в vitro и in vivo моделях вирусного воспаления респираторного тракта // МИР J. 2022. Т. 9, № 1. С. 56–70.
44. Суханова С.А., Проскурина О.В., Джайн Е.А., Глобенко А.А., Багаева М.И., Рыловская А.В. и др. Доказательственное исследование токсикологического профиля нового соединения XC221GI // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2021. Т. 26, № 5. С. 200–213.
45. Globenko A.A., Kuzin G.V., Rydlovskaya A.V., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Pritchina T.N. et al. Curtailing virus-induced inflammation in respiratory infections: emerging strategies for therapeutic interventions // Front. Pharmacol. 2023. Vol. 14. Article ID 087850. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1087850>

46. Калюжин О.В., Баранова А., Багаева М.И. Стратегия управления вирус-индцированным воспалением при COVID-19. Результаты многоцентрового адаптивного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у амбулаторных пациентов // Инфекционные болезни. 2023. Т. 21, № 1. С. 26–34. DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2023-1-26-34>
47. Горелов А.В., Калюжин О.В., Багаева М.И. Новые возможности упреждающей противовоспалительной терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 // Терапевтический архив. 2022. Т. 94, № 7. С. 872–875. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201729>
48. Малышев А.Г., Багаева М.И., Калюжин О.В. Применение XC221GI в лечении триппа и ОРВИ у взрослых: новый подход – управление вирус-индцированным воспалением. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования // Терапевтический архив. 2023. Т. 95, № 12. С. 1165–1171. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.12.202554>

REFERENCES

- URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
- Rudan I., O'Brien K.L., Nair H., et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health.* 2013; 3 (1): 10401. DOI: <https://doi.org/10.7189/jogh.03.010401>
- Qu J.-X., Gu L., Pu Z.-H., et al. Viral etiology of community-acquired pneumonia among adolescents and adults with mild or moderate severity and its relation to age and severity. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 89. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0808-0>
- URL: <https://www.who.int/europe/health-topics/influenza-seasonal/estimating-disease-burden-of-influenza>
- State report «On the sanitary and epidemiological well-being of the population of the Russian Federation in 2022». URL: https://rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076 (in Russian)
- Camp J.V., Jonsson C.B. A Role for neutrophils in viral respiratory disease. *Front Immunol.* 2017; 8: 550. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00550>
- Han T., Lai Y., Jiang Y., Liu X., Li D. Influenza A virus infects pulmonary microvascular endothelial cells leading to microvascular leakage and release of pro-inflammatory cytokines. *PeerJ.* 2021; 9: e11892. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.11892>
- Gawrysiak M., Gajewski A., Szewczyk R., Likońska A., Michlewska S., Chmiela M., et al. Human rhinovirus HRV16 impairs barrier functions and regeneration of human lung vascular endothelium. *Allergy.* 2021; 76 (6): 1872–5. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14671>
- Griffin D.O., Brennan-Rieder D., Ngo B., et al. The importance of understanding the stages of COVID-19 in treatment and trials. *AIDS Rev.* 2021; 23 (1): 40–7. DOI: <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.200001261>
- Latreille E., Lee W.L. Modulation of the host response as a therapeutic strategy in severe lung infections. *Viruses.* 2023; 15 (7): 1462. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15071462>
- Bai H., Si L., Jiang A., et al. Mechanical control of innate immune responses against viral infection revealed in a human lung alveolus chip. *Nat Commun.* 2022; 13: 1928. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29562-4>
- Clinical recommendations «Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults». Moscow: Minzdrav Rossii, 2021. (in Russian)
- SanPiN 3.3686-21. «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases». XXXIV. Prevention of influenza and other acute respiratory diseases (registered in the Ministry of Justice of Russia on 15.02.2021 No. 62500) (in Russian)
- Zeng H., Belser J.A., Goldsmith C.S., Gustin K.M., Veguilla V., Katz J.M., et al. A(H7N9) Virus results in early induction of proinflammatory cytokine responses in both human lung epithelial and endothelial cells and shows increased human adaptation compared with avian H5N1 virus. *J Virol.* 2015; 89 (8): 4655–67. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.03095-14>
- Sedgwick J.B., Menon I., Gern J.E., Busse W.W. Effects of inflammatory cytokines on the permeability of human lung microvascular endothelial cell monolayers and differential eosinophil transmigration. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110 (5): 752–6. DOI: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.128581>
- Norris C.A., He M., Kang L.I., Ding M.Q., Radder J.E., Haynes M.M., et al. Synthesis of IL-6 by hepatocytes is a normal response to common hepatic stimuli. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e96053. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224498>
- Suliman B.A. Interleukin 6 is a two-edged sword: a centerpiece in the immune response against the SARS-CoV-2. *Clin Lab.* 2021. DOI: <https://doi.org/10.7754/ClinLab.2022.220741>
- Ramos I., Fernandez-Sesma A. Modulating the innate immune response to influenza A virus: potential therapeutic use of anti-inflammatory drugs. *Front Immunol.* 2015; 6: 361. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00361>
- Cline T.D., Beck D., Bianchini E. Influenza virus replication in macrophages: balancing protection and pathogenesis. *J Gen Virol.* 2017; 98 (10): 2401–12. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000922>
- Li H., Wang A., Zhang Y., Wei F. Diverse roles of lung macrophages in the immune response to influenza A virus. *Front Microbiol.* 2023; 14: 1260543. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1260543>
- Laza-Stanca V., Stanciu L.A., Message S.D., Edwards M.R., Gern J.E., Johnston S.L. Rhinovirus replication in human macrophages induces NF-κB-dependent tumor necrosis factor alpha production. *J Virol.* 2006; 80 (16): 8248–58. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00162-06>
- Altara R., Mallat Z., Booz G.W., Zouein F.A. The CXCL10/CXCR3 axis and cardiac inflammation: implications for immunotherapy to treat infectious and noninfectious diseases of the heart. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 4396368. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/4396368>
- Ichikawa A., Kuba K., Morita M., Chida S., Tezuka H., Hara H., et al. CXCL10-CXCR3 enhances the development of neutrophil-mediated fulminant lung injury of viral and nonviral origin. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187 (1): 65–77. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0508OC>
- Xu G., Qi F., Li H., et al. The differential immune responses to COVID-19 in peripheral and lung revealed by single-cell RNA sequencing. *Cell Discov.* 2020; 6: 73. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00225-2>
- Callahan V., Hawks S., Crawford M.A., Lehman C.W., Morrison H.A., Ivester H.M., et al. The pro-inflammatory chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 are upregulated following SARS-CoV-2 infection in an AKT-dependent manner. *Viruses.* 2021; 13 (6): 1062. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13061062>
- Belon L., Skidmore P., Mehra R., Walter E. Effect of a fever in viral infections – the «Goldilocks» phenomenon? *World J Clin Cases.* 2021; 9 (2): 296–307. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i2.296>
- Kearley J., Silver J.S., Sanden C., Liu Z., Berlin A.A., White N., et al. Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection. *Immunity.* 2015; 42 (3): 566–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.011>
- Tordjman M., Mekki A., Mali R.D., Monnier H., Neveu S., Chassagnon G., et al. Determining extent of COVID-19 pneumonia on CT based on biological variables. *Respir Med.* 2020; 175: 106206. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106206>
- Luo X., Zhou W., Yan X., Guo T., Wang B., Xia H., et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with coronavirus 2019. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (16): 2174–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa641> PMID: 32445579; PMCID: PMC7314209.
- Mahmood S.B.Z., Majid H., Arshad A., Zaib-Un-Nisa, Niazali N., Kazi K., et al. Interleukin-6 (IL-6) as a predictor of clinical outcomes in patients with COVID-19. *Clin Lab.* 2023; 69 (6). DOI: <https://doi.org/10.7754/ClinLab.2022.220741> PMID: 37307132.
- RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384 (8): 693–704. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436> PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
- Matthay M.A., Wick K.D. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 2020; 130 (12): 6218–21. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI143331> PMID: 32976118; PMCID: PMC7685752.
- Monreal E., Sainz de la Maza S., Natera-Villalba E., Beltrán-Corbellini Á., Rodríguez-Jorge F., Fernández-Velasco J.I., et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40 (4): 761–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04078-1> PMID: 33083917; PMCID: PMC7575217.
- Dequin P., Meziani F., Quenot J., et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2023; 388: 1931–41.
- 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): 677–86. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.88>
- Feldman C., Anderson R. Corticosteroids in the adjunctive therapy of community-acquired pneumonia: an appraisal of recent meta-analyses of clinical trials. *J Thorac Dis.* 2016; 8 (3): 162–71. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.02.43>
- Siemieniuk R., Meade M., Alonso-Coello P., et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015; 163 (7): 519–28. DOI: <https://doi.org/10.7326/m15-0715>
- Chen L.P., Chen J.H., Chen Y., et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Emerg Med.* 2015; 6 (3): 172. DOI: <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.03.002>
- Meduri G., 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): 1009–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06684-3>
- Saleem N., Kulkarni A., Snow T.A.C., et al. 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): 484–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.2229>
- Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zaytsev A.A., Kozlov R.S., Rachina S.A., Rudnov V.A., et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Pul'monologiya [Pulmonology].* 2022; 32 (3): 295–355. (in Russian)

42. Sinopal'nikov A.I., Zaitsev A.A. Slowly resolving/non-resolving community-acquired pneumonia. RMZh [Russian Medical Journal]. 2009; 17 (5): 361–7. (in Russian)
43. Stukova M.A., Rydlovskaia A.V., Proskurina O.V., Mochalov S.V., Shurygina A.-P.S., Nebol'sin V.E. In vitro and in vivo pharmacodynamic activity of the new compound XC221GI in models of the viral inflammation of the respiratory tract. MIR J. 2022; 9 (1): 56–70. (in Russian)
44. Suhanova S.A., Proskurina O.V., Jain E.A., Globenko A.A., Bagaeva M.I., Rydlovskaia A.V., et al. Toxicity profile of the new compound XC221GI from pre-clinical studies. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2021; 26 (5): 200–13. (in Russian)
45. Globenko A.A., Kuzin G.V., Rydlovskaia A.V., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Pritchina T.N., et al. Curtailing virus-induced inflammation in respiratory infections: emerging strategies for therapeutic interventions. Front Pharmacol. 2023; 14: 1087850. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1087850> (in Russian)
46. Kalyuzhin O.V., Baranova A., Bagaeva M.I. Management strategy for virus-induced inflammation in COVID-19. Results of a multicenter, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. Infektsionnye bolezni [Infectious Diseases]. 2023; 21 (1): 26–34. DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2023-1-26-34> (in Russian)
47. Gorelov A.V., Kalyuzhin O.V., Bagaeva M.I. New opportunities for preventive anti-inflammatory therapy in the management of patients with moderate and severe COVID-19. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]. 2022; 94 (7): 872–5. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201729> (in Russian)
48. Malyavin A.G., Bagaeva M.I., Kalyuzhin O.V. Application of HS221GI in treatment of influenza and ARVI in adults: a new approach – managing virus-induced inflammation. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]. 2023; 95 (12): 1165–71. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.12.202554> (in Russian)