

УДК 616.921.5-08:615.281.8

<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-3-36-54>

Оригинальная научная статья

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ГРИППА С УЧЁТОМ СЕРОТИПА ВИРУСА

К.А. Дмитренко<sup>1\*</sup>, А.И. Симакова<sup>1</sup>, А.О. Михайлов<sup>1</sup>, Е.В. Маркелова<sup>1</sup>,  
А.И. Кириченко<sup>1</sup>, В.А. Еремеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет,  
г. Владивосток, Российская Федерация

\*ksdmitrenko@mail.ru

**Аннотация.** Клиническая эффективность противовирусной терапии (ПВТ) гриппа среднетяжёлого течения, её зависимость от серотипа возбудителя, вклад индукторов интерферонов в аугментацию базовой ПВТ остаются предметом активной дискуссии. Цель исследования – изучить иммунологический профиль и клинико-лабораторную эффективность четырёх схем ПВТ у пациентов с гриппом среднетяжёлого течения в зависимости от серотипа вируса и оценить эффект аугментации кагоцелом основной ПВТ. Обследовано 120 пациентов с лабораторно подтверждённым гриппом среднетяжёлого течения (по 30: А(Н1N1) сезонный, А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2), В), 2016–2020 гг., г. Владивосток. Группа сравнения – 31 условно здоровый донор. Применяли четыре схемы ПВТ: умифеновир, умифеновир + кагоцел, осельтамивир, осельтамивир + кагоцел. Оценены 22 иммунологических, острофазных, гематологических и композитных показателя (NLR, PLR, MLR, LMR, SII, SIRI) при поступлении (В1) и выписке (В2). Результаты. Подтверждена системная гиперцитокинемия (ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\alpha$ , СРБ; все  $q < 10^{-13}$ ); максимальный ответ ИЛ-10 и ИФН- $\gamma$  – при А(Н1N1)pdm09, минимальный – при А(Н3N2). Все схемы ПВТ обеспечили сопоставимое снижение цитокинов и композитных индексов воспаления. Наибольший клинический эффект аугментации кагоцелом – при А(Н1N1)pdm09 и гриппе В. Все схемы ПВТ обеспечивают сопоставимое подавление системного воспаления. Продемонстрировано серотип-специфическое клиническое преимущество аугментации кагоцелом при отсутствии дополнительного цитокин-модулирующего эффекта. Схема осельтамивир + кагоцел обеспечивает наилучший интегральный клинический профиль.

**Ключевые слова:** грипп; А(Н1N1); А(Н1N1)pdm09; А(Н3N2); грипп В; противовирусная терапия; умифеновир; осельтамивир; кагоцел; цитокины

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках плановой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (регистрационный номер темы ЕГИСУ НИОКТР: 114121850029).

**Для цитирования:** Дмитренко К.А., Симакова А.И., Михайлов А.О., Маркелова Е.В., Кириченко А.И., Еремеева В.А. Иммунологический профиль и противовирусная терапия гриппа с учётом серотипа вируса. *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки»*. 2026;(3):36-54. DOI: <https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-3-36-54>

## IMMUNOLOGICAL PROFILE AND ANTIVIRAL THERAPY OF INFLUENZA WITH ACCOUNT FOR VIRUS SEROTYPE

*Ksenia A. Dmitrenko<sup>1</sup>, Anna I. Simakova, Aleksandr O. Mikhaylov, Elena V. Markelova, Alina I. Kirichenko, Victoria A. Ereemeeva*

<sup>1</sup> Pacific State Medical University,  
Vladivostok, Russian Federation

\* ksmitrenko@mail.ru

**Abstract.** The clinical efficacy of antiviral therapy (AVT) in moderate influenza, its dependence on virus serotype, and the contribution of interferon-inducer augmentation (kagocel) to the baseline regimen remain under active discussion. Aim. To characterise the immunological profile and clinical–laboratory efficacy of four AVT regimens in patients with moderate mono-influenza according to virus serotype and to evaluate the effect of Kagocel augmentation. 120 patients with laboratory-confirmed moderate influenza (30 per group: seasonal A(H1N1), A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B) were examined in Vladivostok, 2016–2020. The control group comprised 31 apparently healthy donors. Four AVT regimens per serotype were used: umifenovir, umifenovir + kagocel, oseltamivir, oseltamivir + kagocel. Twenty-two immune, acute-phase, haematological and composite parameters (NLR, PLR, MLR, LMR, SII, SIRI) were assessed at admission (V1) and discharge (V2). Results. Pronounced systemic hypercytokinaemia was documented (IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , CRP; all  $q < 10^{-13}$ ); the highest IL-10 and IFN- $\gamma$  response was observed in A(H1N1)pdm09, the weakest – in A(H3N2). All regimens produced comparable decline of cytokines and inflammatory indices. The maximal clinical effect of kagocel augmentation was seen in A(H1N1)pdm09 and influenza B. All AVT regimens produced comparable suppression of systemic inflammation. The augmentation with Kagocel demonstrated a serotype-specific clinical advantage without an additional cytokine-modulating effect. The oseltamivir + kagocel regimen provides the best integrated clinical profile.

**Keywords:** influenza, A(H1N1), A(H1N1)pdm09, A(H3N2), influenza B, antiviral therapy, umifenovir, oseltamivir, Kagocel, cytokines

**For citation:** Dmitrenko KA, Simakova AI, Mikhaylov AO, Markelova EV, Kirichenko AI, Ereemeeva VA. Immunological profile and antiviral therapy of influenza with account for virus serotype. *Vestnik of the North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2026;(3):36-54. DOI: <https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-3-36-54>

### Введение

Грипп сохраняет статус глобальной проблемы общественного здравоохранения: сезонные эпидемии сопровождаются 3–5 млн случаев тяжёлого течения и 290–650 тыс. летальных исходов ежегодно [1]. Патогенез гриппа определяется сочетанием прямого цитопатического действия вируса и опосредованного иммунопатологического повреждения тканей, ключевую роль в котором играет активная продукция провоспалительных цитокинов [2]. Иммунологический ответ на разные серотипы вируса гриппа неоднороден. Пандемический A(H1N1)pdm09 характеризуется агрессивной индукцией провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-17) с одновременной компенсаторной активацией ИЛ-10 [3]. Сезонный грипп А чаще ассоциирован с менее выраженным системным воспалительным ответом, тогда как грипп В демонстрирует промежуточный профиль [4].

Современная противовирусная терапия (ПВТ) гриппа строится на препаратах прямого действия – ингибиторах нейраминидазы и ингибиторах слияния с возможной аугментацией индукторами эндогенных интерферонов, среди которых на территории Российской Федерации применяется кагоцел [5, 6]. Данные о серотип-специфической эффективности схем ПВТ и о

дифференциальном вкладе кагоцела в исход при разных серотипах, в отечественной литературе остаются ограниченными [7, 11]. Цель исследования – изучить иммунологический профиль и клинико-лабораторную эффективность четырёх схем противовирусной терапии у пациентов с гриппом среднетяжёлого течения в зависимости от серотипа вируса и оценить аугментацию кагоцелом основной ПВТ на цитокиновый профиль и клинические исходы.

### Материалы и методы

**Дизайн и когорта.** Одноцентровое проспективное сравнительное когортное исследование выполнено на базе инфекционного отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» г. Владивостока в период эпидемических сезонов гриппа 2016–2020 гг. В анализ включены 120 пациентов с лабораторно подтверждённым (ПЦР мазка из носоглотки) гриппом среднетяжёлого течения, распределённые по четырём серотипическим группам ( $n = 30$  в каждой): A(H1N1) сезонный, A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B. В каждой серотипической группе применяли четыре схемы противовирусной терапии: умифеновир (200 мг  $\times$  4 раза в сутки, 5 сут); умифеновир в той же дозе + кагоцел (12 мг  $\times$  3 раза в сутки в первые 2 дня, затем  $\times$  2 раза, курс 4 сут); осельтамивир (75 мг  $\times$  2 раза в сутки, 5 сут); осельтамивир в той же дозе + кагоцел в аналогичной дозе. Группу сравнения составил 31 условно здоровый донор, сопоставимый с пациентами по полу и возрасту.

У каждого пациента в двух временных точках ( В1 (1–3-и сут болезни, при поступлении) и В2 (при выписке, 4–7-е сут стационара)) исследованы 22 показателя: цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  (пг/мл)); острофазные маркеры: С-реактивный белок (СРБ, мг/л), ферритин (нг/мл); гематологические: лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, тромбоциты. Рассчитаны композитные индексы системного воспаления: NLR (нейтрофилы/лимфоциты), PLR (тромбоциты/лимфоциты), MLR (моноциты/лимфоциты), LMR (лимфоциты/моноциты), SII (нейтрофилы  $\times$  тромбоциты / лимфоциты), SIRI (нейтрофилы  $\times$  моноциты / лимфоциты). Исследована коагулограмма: D-димер (нг/мл), фибриноген (г/л). Оценивались клинические исходы – длительность госпитализации (сут), длительность лихорадки (сут).

**Статистический анализ.** Нормальность распределения проверена тестом Шапиро-Уилка. Большинство иммунологических показателей отклонялись от нормального закона, поэтому использованы непараметрические методы (Манна-Уитни, Уилкоксона, Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения). Количественные признаки представлены как Ме [Q1; Q3]; величина эффекта оценена  $\delta$  Клиффа с 95 % бутстреп-доверительными интервалами. Для контроля ложноположительных результатов применена процедура FDR (Бенджамини-Хохберг). Расчёты выполнены на языке Python 3.11 с использованием специализированных библиотек для научных вычислений (pandas – для управления данными, scipy и statsmodels – для параметрических и непараметрических тестов, matplotlib и seaborn – для визуализации). Поскольку размеры групп внутри «серотип  $\times$  схема» невелики (7–8 пациентов), результаты интерпретировались как гипотезообразующие. Межсеротипические различия оценивались по объединённым по схеме подгруппам ( $n \approx 30$  на серотип) и по совокупной когорте ( $n = 120$ ), где мощность достаточна.

### Результаты

Демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Группы, распределённые по серотипам гриппа, сопоставимы по полу и возрасту. День болезни при поступлении и длительность госпитализации на уровне серотипов не различались.

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристика когорты

Table 1

Demographic and clinical characteristics of the cohort

| Группа                    | Возраст, Ме<br>[Q1; Q3] | Пол (М/Ж), n<br>( %)     | ИМТ, кг/м²           | День болезни,<br>сут | Койко-день,<br>сут |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| А(Н1N1)<br>(n = 30)       | 40,5<br>[28,3; 46,3]    | 15 (50,0) /<br>15 (50,0) | 25,9<br>[24,3; 28,6] | 2,0 [1,0; 2,0]       | 4,0 [4,0; 5,0]     |
| А(Н1N1)pdm09<br>(n = 30)  | 49,0<br>[38,3; 55,0]    | 15 (50,0) /<br>15 (50,0) | 23,4<br>[22,3; 25,7] | 2,0 [2,0; 3,0]       | 5,0 [4,0; 6,0]     |
| А(Н3N2)<br>(n = 30)       | 35,5<br>[29,0; 53,0]    | 15 (50,0) /<br>15 (50,0) | 28,0<br>[25,4; 29,2] | 2,0 [1,3; 2,0]       | 4,0 [4,0; 5,0]     |
| В (n = 30)                | 43,0<br>[31,8; 52,8]    | 15 (50,0) /<br>15 (50,0) | 26,6<br>[24,2; 28,4] | 2,0 [1,0; 2,0]       | 4,5 [4,0; 6,0]     |
| Все пациенты<br>(n = 120) | 42,0<br>[29,0; 52,3]    | 60 (50,0) /<br>60 (50,0) | 25,8<br>[23,9; 28,2] | 2,0 [1,8; 2,0]       | 4,0 [4,0; 6,0]     |
| Контроль<br>(n = 31)      | 40,0<br>[32,0; 45,5]    | 15 (48,4) /<br>16 (51,6) | 25,0<br>[23,1; 26,8] | –                    | –                  |

Иммунологический профиль при среднетяжелом гриппе. Сравнение уровней иммунологических маркеров у пациентов при поступлении (В1) с контрольной группой (табл. 2) выявило картину выраженного системного воспаления. Медианные концентрации ключевых провоспалительных цитокинов у пациентов превышали контрольные значения: ИЛ-17 – 198,0 [104,9; 290,5] пг/мл против 4,0 [2,2; 5,4] пг/мл; ИЛ-18 – 204,5 [177,8; 255,0] пг/мл против 3,5 [2,0; 8,0] пг/мл (для обоих Cliff’s  $\delta = 1,00$  [1,00; 1,00];  $q < 10^{-16}$  – полное отсутствие пересечения распределений). Значимо повышенными оказались ФНО- $\alpha$  ( $\delta = 0,94$ ), ИФН- $\alpha$  ( $\delta = 0,95$ ), ИЛ-1 $\beta$  ( $\delta = 0,80$ ), СРБ ( $\delta = 0,88$ ), ИЛ-6 ( $\delta = 0,69$ ), ферритин ( $\delta = 0,39$ ); все  $q < 10^{-3}$  после коррекции FDR. Также подтверждена ожидаемая относительная лимфопения ( $\delta = -0,99$ ) и нейтрофилёз ( $\delta = 0,61$ ).

Таблица 2

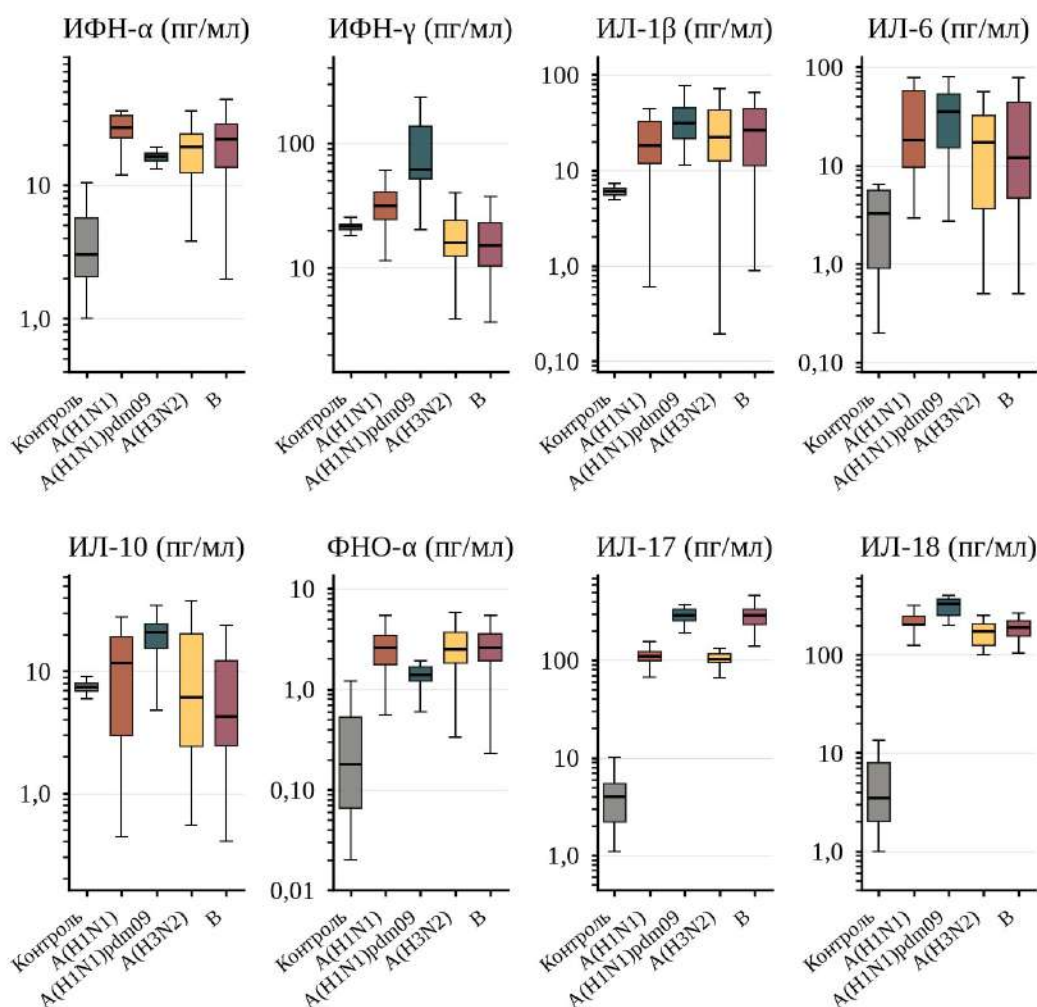
Иммунологический и лабораторный профиль пациентов  
при поступлении в сравнении с группой контроля

Table 2

Immunological and laboratory profile at admission compared with the control group

| Показатель                               | Пациенты В1, Ме<br>[Q1; Q3] | Контроль, Ме<br>[Q1; Q3] | Cliff’s $\delta$ [95 % ДИ] | q(ВН)                |
|------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------|
| ИЛ-17 (пг/мл)                            | 198,0 [104,9; 290,5]        | 4,01 [2,19; 5,39]        | 1,00 [1,00; 1,00]          | $9,6 \cdot 10^{-17}$ |
| ИЛ-18 (пг/мл)                            | 204,5 [177,8; 255,0]        | 3,48 [2,03; 7,95]        | 1,00 [1,00; 1,00]          | $9,6 \cdot 10^{-17}$ |
| ИФН- $\alpha$ (пг/мл)                    | 19,3 [14,9; 26,9]           | 3,01 [2,07; 5,61]        | 0,95 [0,90; 0,99]          | $2,2 \cdot 10^{-15}$ |
| ФНО- $\alpha$ (пг/мл)                    | 1,90 [1,50; 2,98]           | 0,18 [0,07; 0,53]        | 0,94 [0,89; 0,98]          | $3,1 \cdot 10^{-15}$ |
| СРБ (мг/л)                               | 12,9 [6,6; 30,1]            | 2,30 [1,00; 3,00]        | 0,88 [0,81; 0,95]          | $1,1 \cdot 10^{-13}$ |
| ИЛ-1 $\beta$ (пг/мл)                     | 22,5 [12,3; 43,6]           | 6,00 [5,50; 6,53]        | 0,80 [0,70; 0,90]          | $1,6 \cdot 10^{-11}$ |
| ИЛ-6 (пг/мл)                             | 18,1 [7,4; 44,5]            | 3,27 [0,90; 5,60]        | 0,69 [0,53; 0,82]          | $9,8 \cdot 10^{-9}$  |
| Нейтрофилы<br>( $\times 10^9/\text{л}$ ) | 4,44 [3,58; 5,15]           | 2,98 [2,64; 3,24]        | 0,61 [0,47; 0,74]          | $2,7 \cdot 10^{-7}$  |
| ИЛ-2 (пг/мл)                             | 11,1 [4,5; 21,6]            | 4,60 [4,30; 4,90]        | 0,50 [0,34; 0,65]          | $2,6 \cdot 10^{-5}$  |
| Ферритин (нг/мл)                         | 234 [126; 439]              | 160 [114; 173]           | 0,39 [0,22; 0,56]          | $1,2 \cdot 10^{-3}$  |

Общий цитокиновый профиль по серотипам представлен на рис. 1. Обращает на себя внимание, что при A(H1N1)pdm09 уровни ИЛ-10 (Ме 20,8 пг/мл) и ИФН- $\gamma$  (Ме 61,1 пг/мл) достигали максимальных значений, что согласуется с гипотезой о более агрессивной активации не только про-, но и компенсаторной противовоспалительной оси [3]. A(H3N2), напротив, демонстрировал наименее выраженный подъём всех измеренных цитокинов – что отражает эволюционно более старый и менее вирулентный характер этого сезонного варианта. Грипп A(H1N1) и B занимали промежуточное положение с индивидуальными акцентами: при гриппе B особенно выражена гиперпродукция ИЛ-17.

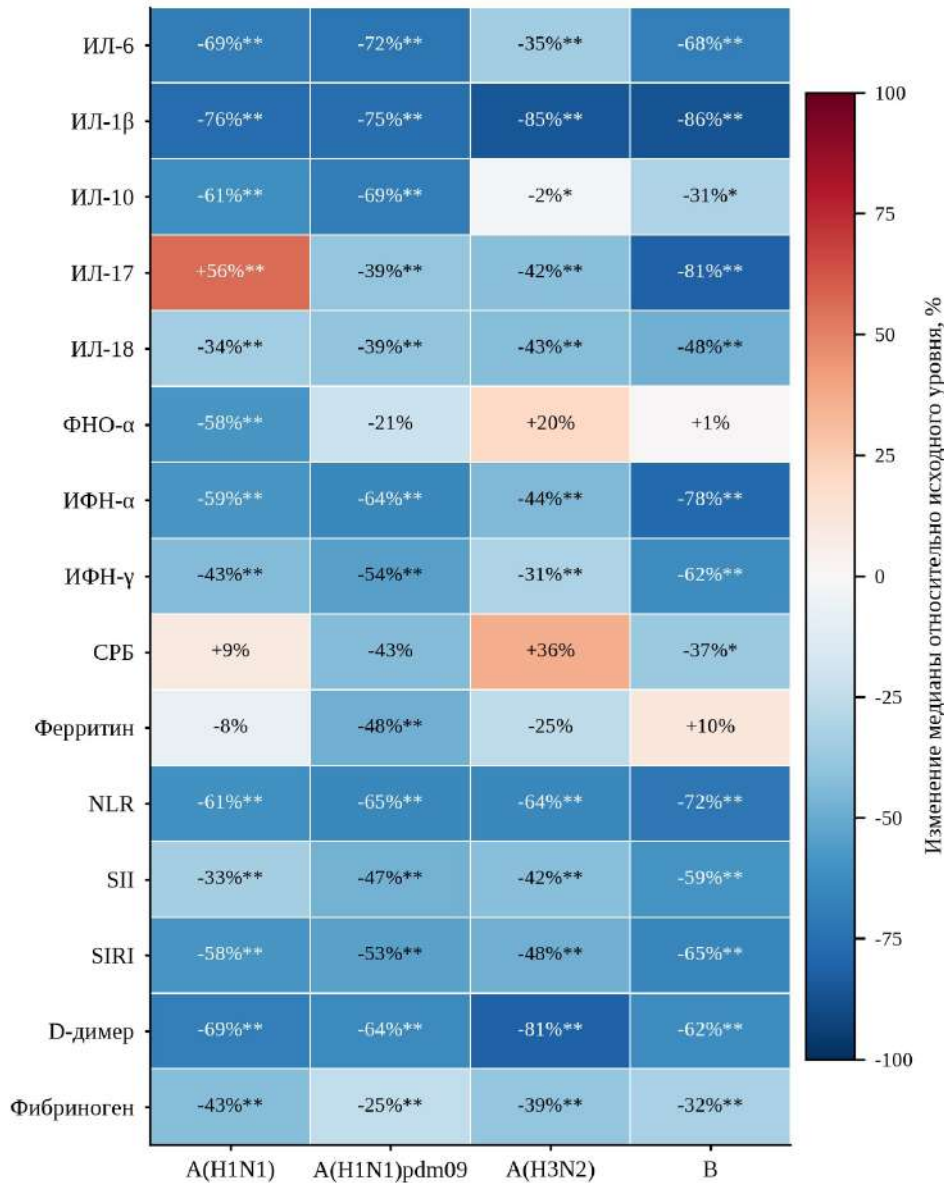


**Рис. 1.** Исходный уровень 10 цитокинов у пациентов среднетяжёлого гриппа по серотипам вируса. Симметричная логарифмическая шкала (symlog). Коробчатые диаграммы – медиана и межквартильный размах [Q1; Q3]; усы –  $1,5 \times$  межквартильный размах (IQR)

**Fig. 1.** Baseline levels of 10 cytokines in patients with moderate influenza by virus serotype. Symmetric logarithmic (symlog) scale. Box plots – median and interquartile range [Q1; Q3]; whiskers –  $1.5 \times$  interquartile range (IQR)

На фоне всех четырёх схем ПБТ зарегистрировано разрешение системного воспаления. При объединении по схемам (внутри серотипа) парный тест Уилкоксона показал статистически значимое ( $q < 0,01$  после FDR) снижение медианных уровней большинства маркеров:

ИЛ-6 – 56 %, ИЛ-1 $\beta$  – 81 %, ИЛ-17 – 45 %, ИЛ-18 – 46 %, ИФН- $\alpha$  – 59 %, ИФН- $\gamma$  – 46 %, D-димер – 72 %, фибриноген – 38 %; NLR – 65 %, SII – 50 %, SIRI – 58 % (изменения медианных значений представлены на рис. 2 и 3).

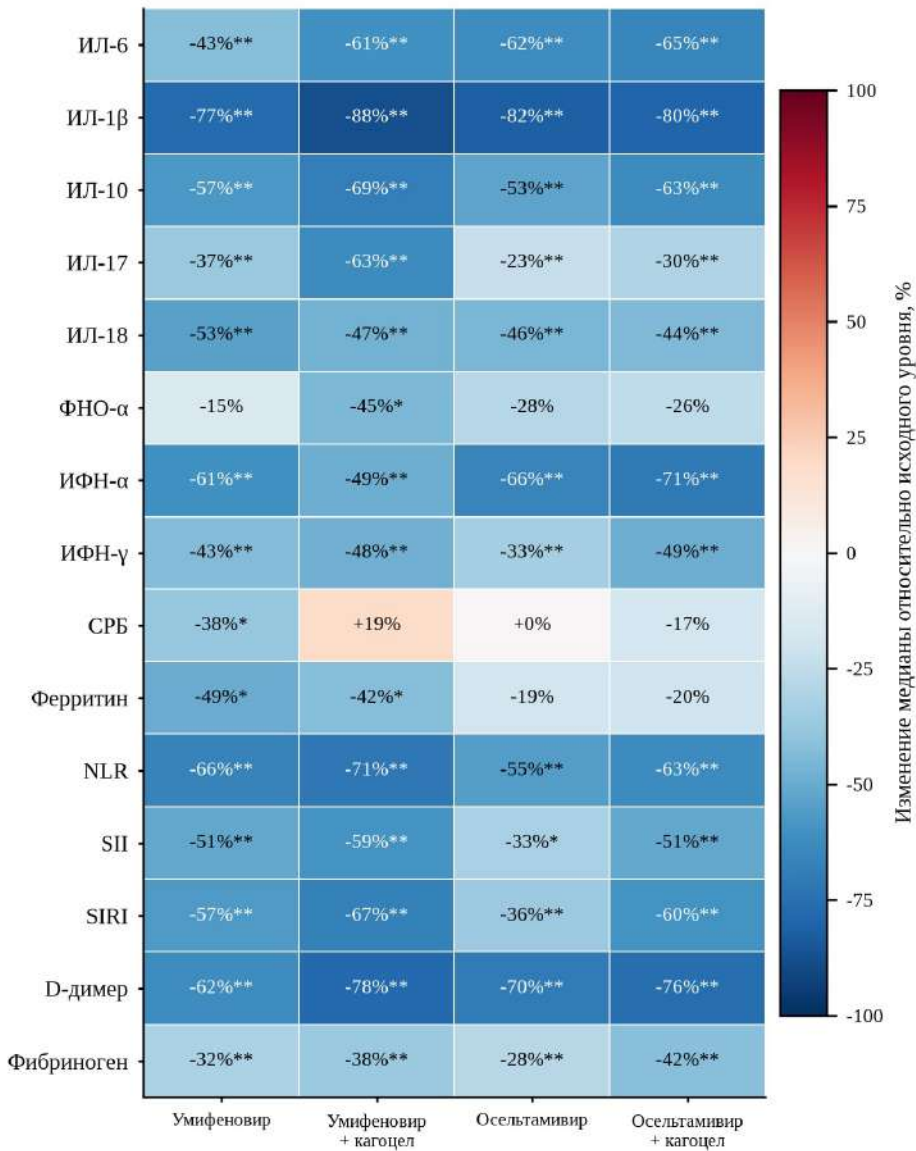


**Рис. 2.** Медианное относительное изменение ( $\Delta$ , %) 15 иммунологических и гематологических маркеров на выписке относительно поступления. Парный критерий Вилкоксона с коррекцией на множественное сравнение методом Бенджамини-Хохберга (FDR): \* –  $q < 0,05$ ; \*\* –  $q < 0,01$

**Fig. 2.** Median relative change ( $\Delta$ , %) of 15 immune and haematological markers at discharge vs. admission. Paired Wilcoxon test with Benjamini-Hochberg false discovery rate (FDR) correction: \* –  $q < 0,05$ ; \*\* –  $q < 0,01$

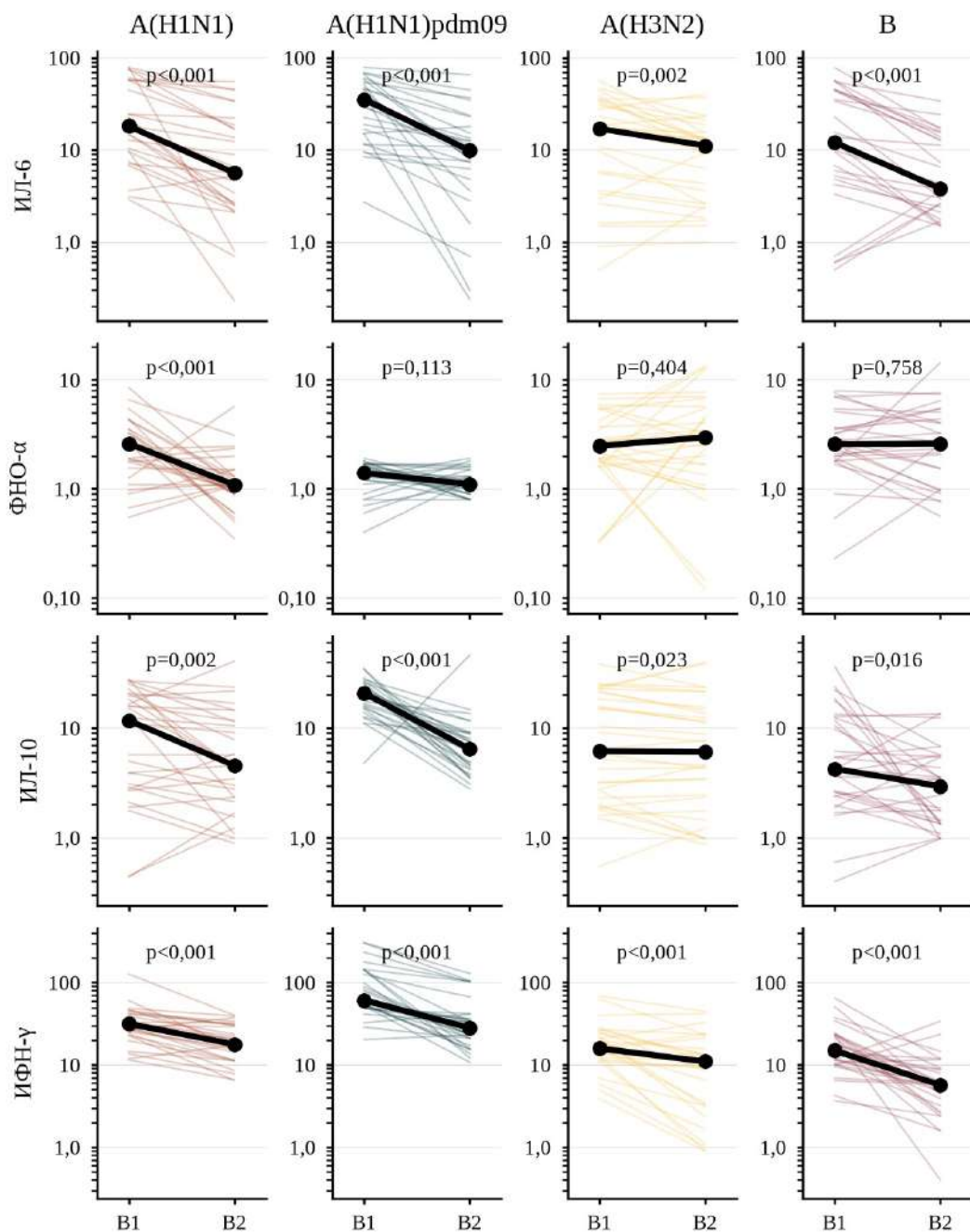
Сравнительный анализ индивидуальной динамики (рис. 4) выявил серотип-специфические особенности: ФНО- $\alpha$  значимо снижался только при A(H1N1) сезонном ( $p < 0,001$ ), при A(H1N1) pdm09, A(H3N2) и гриппе B его уровень оставался стабильным. Это свидетельствует, что

ФНО- $\alpha$ -опосредованный компонент системного воспаления является клинически значимым и подлежит фармакологической коррекции преимущественно при сезонном A(H1N1). ИЛ-10 демонстрировал наибольшее падение при A(H1N1)pdm09 ( $p<0,001$ ), где исходно был максимальным, то есть противовоспалительная компенсация оси при пандемическом штамме проходит одновременно с разрешением провоспалительного компонента. ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  значимо снижались при всех серотипах, что подтверждает универсальный характер разрешения этих компонентов на фоне ПБТ.



**Рис. 3.** Медианное относительное изменение ( $\Delta$ , %) 15 иммунологических и гематологических маркеров на выписке относительно поступления, по схемам противовирусной терапии (ПБТ). Парный критерий Вилкоксона с коррекцией Бенджамини-Хохберга (FDR): \* –  $q<0,05$ ; \*\* –  $q<0,01$

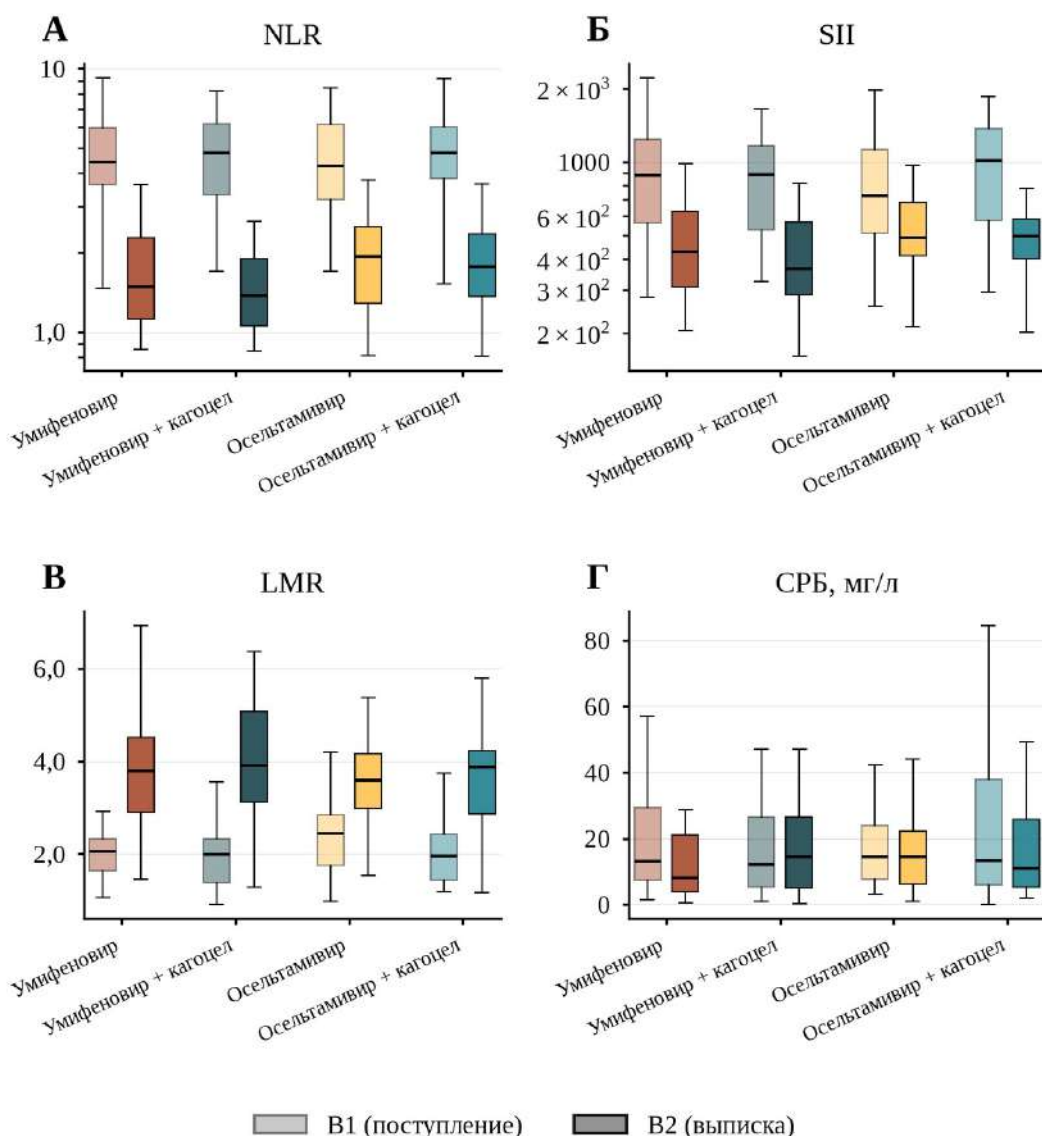
**Fig. 3.** Median relative change ( $\Delta$ , %) of 15 immune and haematological markers at discharge vs. admission by antiviral therapy (AVT) regimen. Paired Wilcoxon test with Benjamini-Hochberg FDR correction: \* –  $q<0.05$ ; \*\* –  $q<0.01$



**Рис. 4.** Индивидуальная динамика цитокинов при поступлении (B1) и выписке (B2) у пациентов по серотипам. Тонкие линии – индивидуальные траектории пациентов; жирная чёрная линия – медианная траектория группы; p – уровень значимости парного критерия Вилкоксона

**Fig. 4.** Individual dynamics of cytokines at admission (V1) and discharge (V2) in patients by serotype. Thin lines – individual patient trajectories; bold black line – group median trajectory; p – significance level of the paired Wilcoxon test

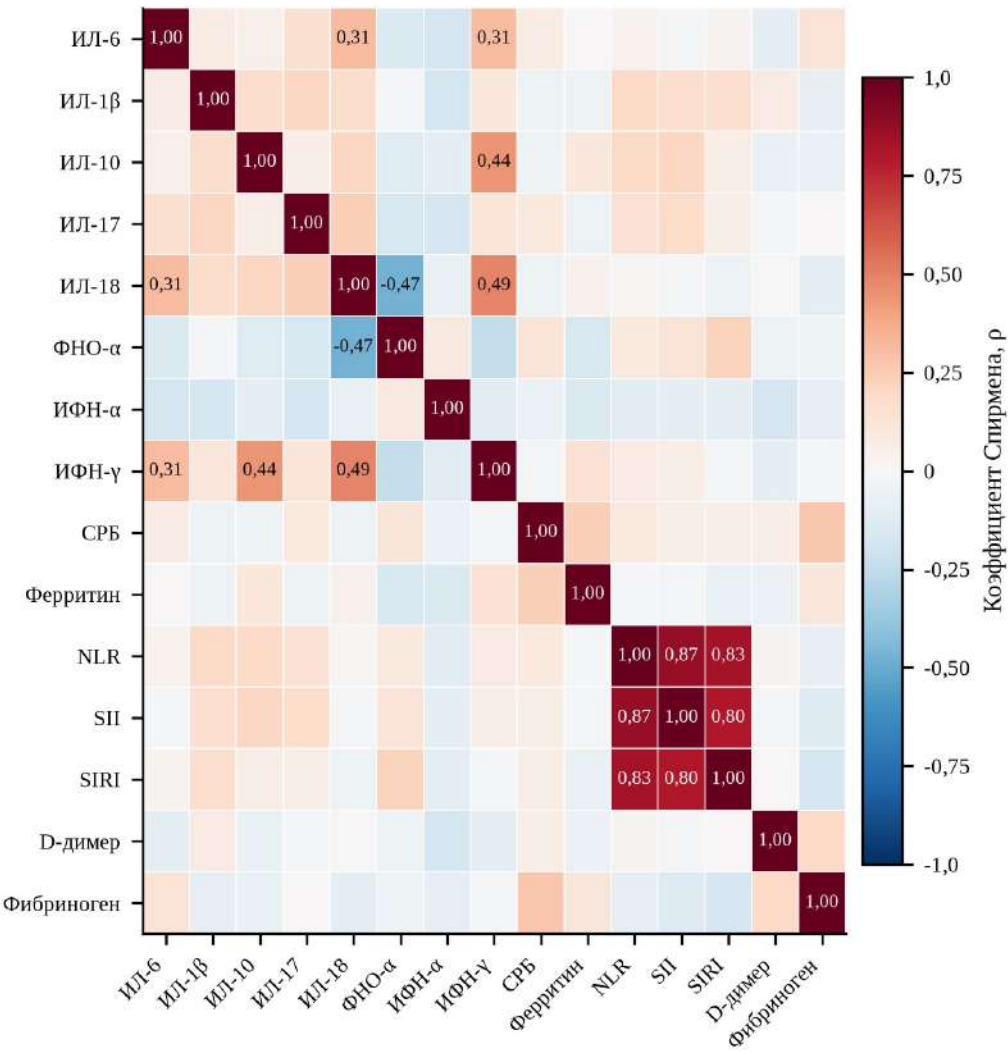
Композитные индексы системного воспаления (рис. 5) продемонстрировали визуально сопоставимое и статистически значимое снижение NLR, SII (в 2 и более раз, симлог-шкала), рост LMR (свидетельство восстановления лимфоцитопоза) на фоне всех схем ПВТ. СРБ достоверно снижался при монотерапии умифеновиром (–38 %), но был менее динамичен при других схемах.



**Рис. 5.** Композитные индексы системного воспаления и С-реактивный белок (СРБ) на поступлении (B1) и выписке (B2) по схемам противовирусной терапии (ПВТ)

**Fig. 5.** Composite indices of systemic inflammation and C-reactive protein (CRP) at admission (V1) and discharge (V2) by antiviral therapy (AVT) regimen

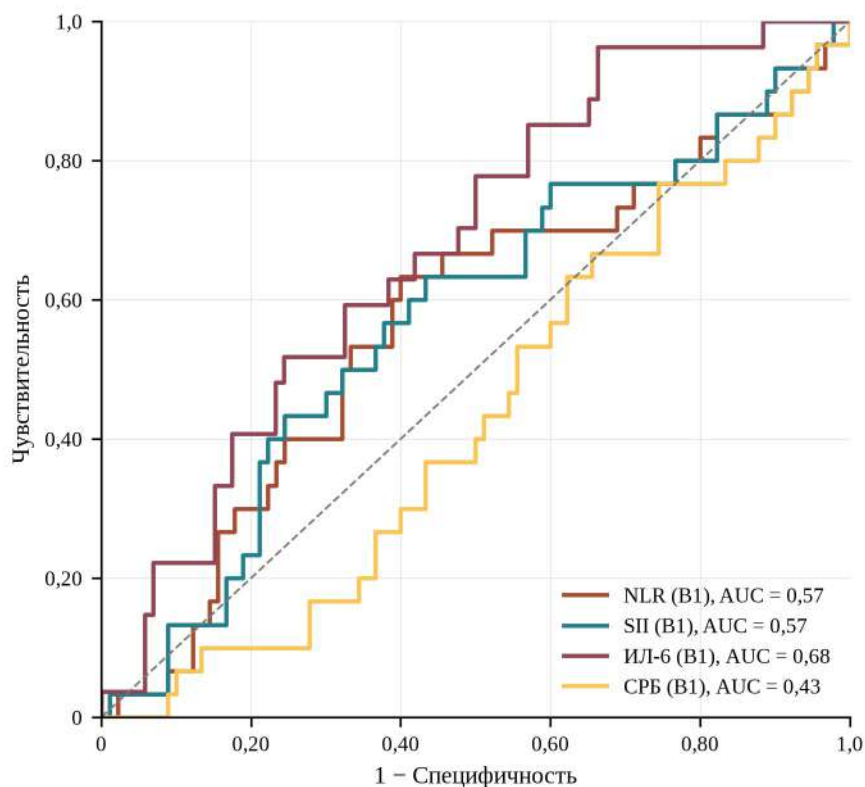
Матрица корреляций (рис. 6) между иммунологическими и гематологическими показателями при поступлении выявила биологически осмысленный тройной кластер – NLR–SII–SIRI (Spearman  $\rho=0,80-0,87$ ) как единый паттерн нейтрофильного системного воспаления, а также умеренную корреляцию ИФН- $\gamma$  с ИЛ-10 ( $\rho=0,44$ ) и ИЛ-18 ( $\rho=0,49$ ), что подтверждает согласованную работу Т-хелперной оси при гриппе.



**Рис. 6.** Матрица ранговых корреляций Спирмена (ρ) иммунологических и гематологических показателей при поступлении (B1). Числовые значения коэффициента показаны в ячейках с  $|\rho| \geq 0,30$

**Fig. 6.** Spearman rank correlation matrix (ρ) of immune and haematological markers at admission (V1). Coefficient values are shown in cells with  $|\rho| \geq 0.30$

Дискриминационная способность маркеров по разделению A(H1N1)pdm09 vs остальные серотипы гриппа А и В оказалась умеренной: наибольший AUC получен для ИЛ-6=0,68, тогда как NLR и SII показали AUC 0,57 (рис. 7). Это согласуется с известным свойством пандемического варианта иметь более высокий системный ИЛ-6-ответ [8].



**Рис. 7.** Кривые рабочей характеристики приёмника (ROC-анализ) иммуновоспалительных маркеров при поступлении (B1) для дифференциации гриппа A(H1N1)pdm09 от гриппа A(H1N1), A(H3N2), B. AUC – площадь под кривой

**Fig. 7.** Receiver operating characteristic (ROC) analysis of immune-inflammatory markers at admission (V1) for discriminating A(H1N1)pdm09 influenza from A(H1N1), A(H3N2) and B influenza. AUC – area under the curve

*Сравнение схем противовирусной терапии.* Между схемами ПВТ значимых различий по  $\Delta$  цитокинов не выявлено. Тест Краскела-Уоллиса на межгрупповое сравнение  $\Delta$  (B2 – B1) для 15 иммунологических параметров показал  $q > 0,05$  для всех сравнений после коррекции FDR. Ковариационный анализ (ANCOVA) на  $\log(1+x)$ -преобразованных значениях B2 с поправкой на исходный уровень, возраст, пол, день болезни и серотип также не выявил значимого эффекта схемы или добавления кагоцела на цитокиновые исходы. Линейная модель со смешанными эффектами (LMM) с взаимодействием «время  $\times$  схема» подтвердила отсутствие значимого дифференциального фармакодинамического сигнала на цитокиновом уровне.

Однако клинические исходы демонстрируют выраженное различие. По длительности госпитализации четыре схемы ПВТ различаются статистически значимо. Медианные значения представлены в табл. 3.

Таблица 3

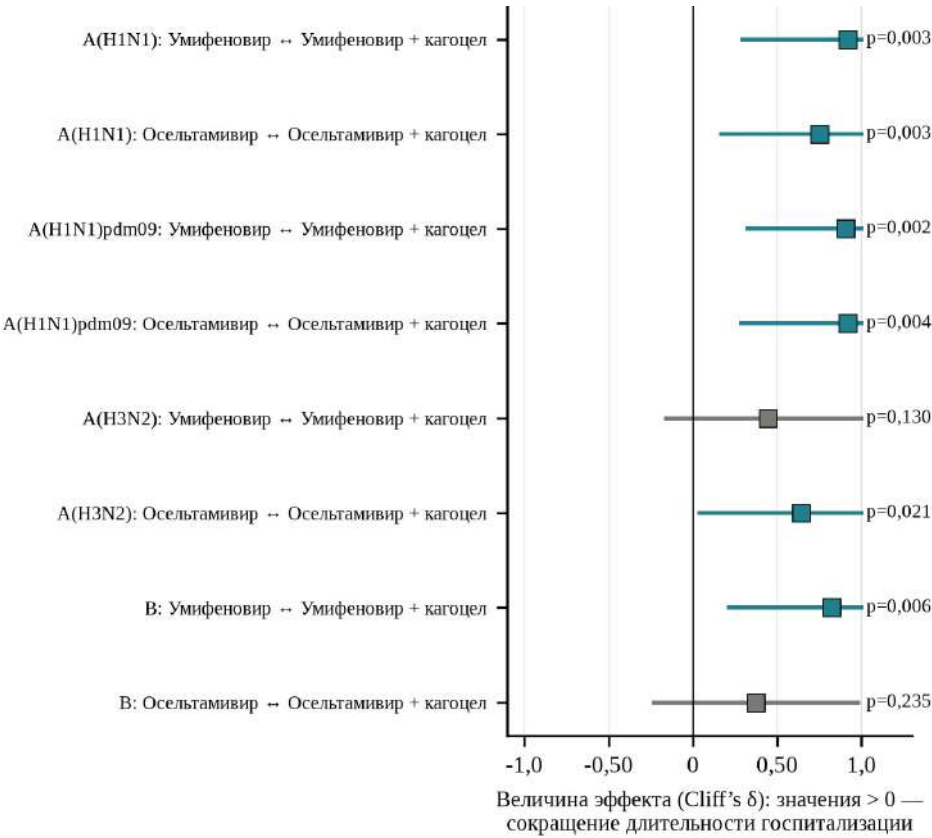
Клинические исходы по схемам противовирусной терапии

Table 3

Clinical outcomes by antiviral therapy regimen

| Схема                  | n  | Длительность госпитализации, сут, Ме [Q1; Q3] | Длительность лихорадки, сут, Ме [Q1; Q3] |
|------------------------|----|-----------------------------------------------|------------------------------------------|
| Умифеновир             | 30 | 6,5 [5,0; 7,0]                                | 5,5 [4,0; 7,0]                           |
| Осельтамивир           | 30 | 5,0 [4,0; 6,0]                                | 4,0 [2,3; 4,8]                           |
| Умифеновир + кагоцел   | 30 | 4,0 [4,0; 4,0]                                | 3,0 [2,3; 3,8]                           |
| Осельтамивир + кагоцел | 30 | 4,0 [4,0; 4,0]                                | 1,0 [1,0; 2,0]                           |

Аугментация кагоцелом обеспечивает медианное сокращение стационарного этапа на 1–3 суток (рис. 8), при этом длительность лихорадки в схеме осельтамивир + кагоцел падает до 1 суток, общая динамика цитокиновой стабилизации между схемами не различается.



**Рис. 8.** Форест-плот величины эффекта (Cliff's  $\delta$ ) добавления кагоцела к базовой противовирусной терапии на длительность госпитализации, по серотипам и парам сравнения. Квадраты – точечная оценка дельты Клиффа; горизонтальные линии – 95 % доверительный интервал; p – уровень значимости критерия Манна-Уитни. Стрелка ↔ обозначает сравнение двух схем внутри серотипа

**Fig. 8.** Forest plot of the effect size (Cliff's  $\delta$ ) of adding kagocel to baseline antiviral therapy on length of hospital stay, by serotype and comparison pair. Squares – point estimate of Cliff's delta; horizontal lines – 95 % confidence interval; p – significance level of the Mann-Whitney test. The arrow ↔ denotes a comparison between two regimens within a serotype

*Аугментация кагоцелом внутри серотипов.* Раздельный анализ пар «моно vs +кагоцел» внутри каждого серотипа (табл. 4, рис. 8) выявил дифференциальный клинический эффект. Добавление кагоцела к базовой ПВТ обеспечивает подтверждённое сокращение стационарного этапа в 6 из 8 серотип-специфических подгрупп. Наибольший клинический эффект выявлен при A(H1N1)pdm09 и при гриппе В. При A(H3N2) эффект менее выражен и достигает значимости только в паре с осельтамивиром, что согласуется с менее выраженным цитокиновым фоном при этом серотипе.

Особенно наглядно серотип-специфический характер эффекта иллюстрируется анализом подгруппы гриппа В (рис. 10): все четыре схемы обеспечивают снижение ИЛ-6 и NLR к выписке, однако траектория ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 у пациентов, получавших схемы с кагоцелом, качественно отличается. Это ещё раз подчёркивает разобщение цитокиновой и клинической эффективности.

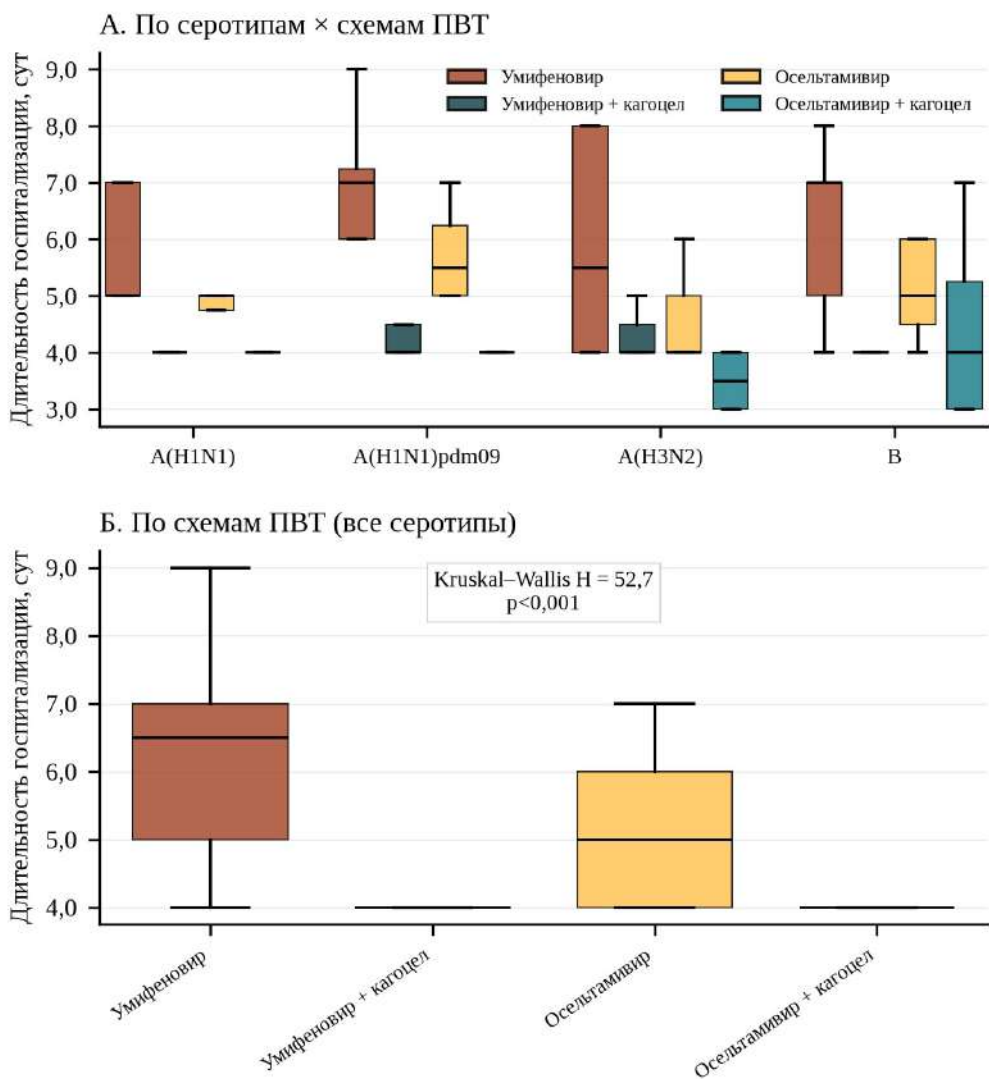


Рис. 9. Длительность госпитализации по четырём схемам противовирусной терапии

Fig. 9. Length of hospital stay by the four antiviral therapy regimens

# Обсуждение

Полученные данные дают целостную картину иммунологического ответа и клинических исходов при гриппе среднетяжёлого течения в зависимости от серотипа возбудителя и схемы лечения. Подтверждено, что при среднетяжёлом гриппе развивается системный про- и противовоспалительный сдвиг с многократным повышением ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\alpha$ , ИЛ-6 и СРБ. Такая клинико-иммунологическая картина согласуется с современными данными о ведущей роли ИЛ-17/ИЛ-18-опосредованной оси в патогенезе гриппа [2] и с российскими наблюдениями последних лет [4, 9].

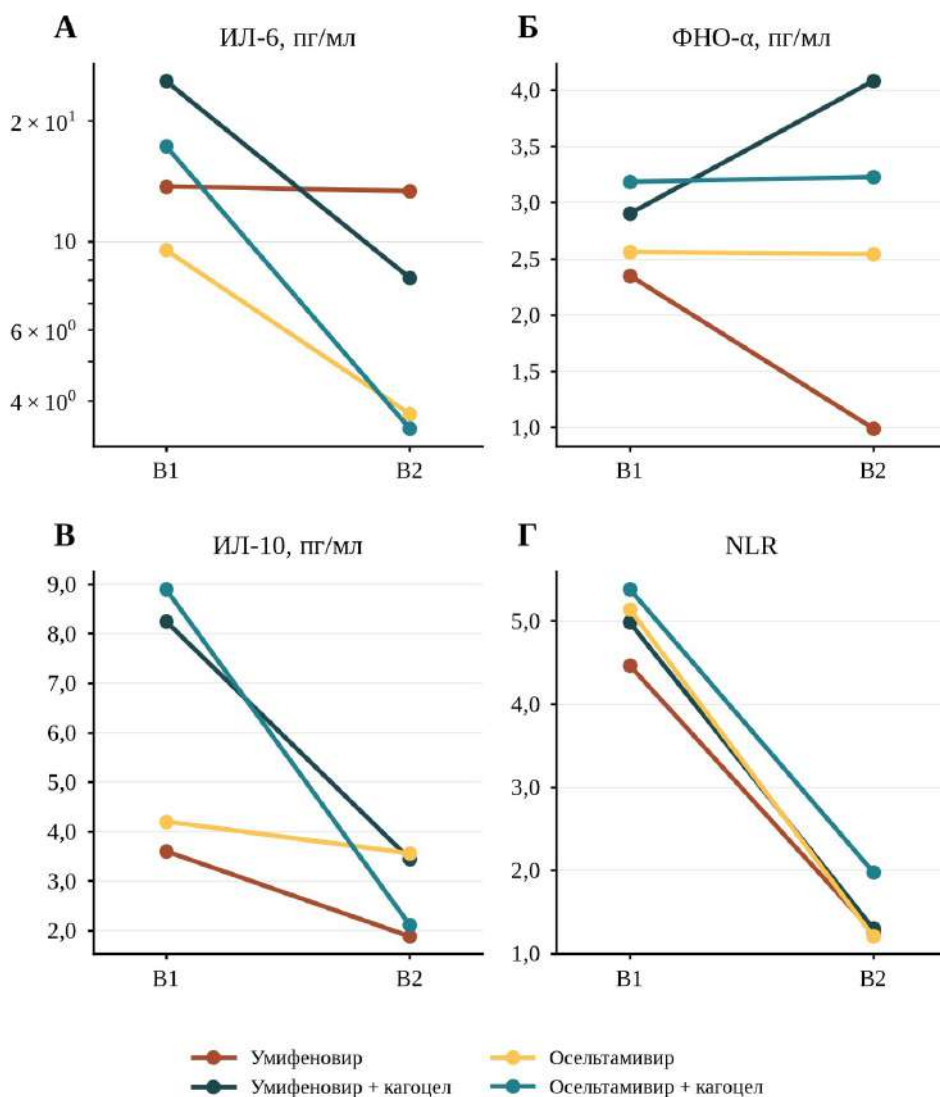
Таблица 4

Эффект добавления кагоцела на длительность госпитализации (сут)

Table 4

Effect of Kkagocel addition on length of hospital stay (days)

| Серотип      | Пара                                         | Ме моно | Ме + кагоцел | Cliff's $\delta$ [95 % ДИ] | p     |
|--------------|----------------------------------------------|---------|--------------|----------------------------|-------|
| A(H1N1)      | умифеновир vs<br>умифеновир +<br>кагоцел     | 5,0     | 4,0          | 0,92 [0,69;<br>1,00]       | 0,003 |
| A(H1N1)      | осельтамивир vs<br>осельтамивир +<br>кагоцел | 5,0     | 4,0          | 0,75 [0,38;<br>1,00]       | 0,003 |
| A(H1N1)pdm09 | умифеновир vs<br>умифеновир +<br>кагоцел     | 7,0     | 4,0          | 0,91 [0,75;<br>1,00]       | 0,002 |
| A(H1N1)pdm09 | осельтамивир vs<br>осельтамивир +<br>кагоцел | 5,5     | 4,0          | 0,92 [0,69;<br>1,00]       | 0,004 |
| A(H3N2)      | умифеновир vs<br>умифеновир +<br>кагоцел     | 5,5     | 4,0          | 0,45 [-0,07;<br>0,84]      | 0,130 |
| A(H3N2)      | осельтамивир vs<br>осельтамивир +<br>кагоцел | 4,0     | 3,5          | 0,64 [0,25;<br>0,91]       | 0,021 |
| B            | умифеновир vs<br>умифеновир +<br>кагоцел     | 7,0     | 4,0          | 0,82 [0,52;<br>1,00]       | 0,006 |
| B            | осельтамивир vs<br>осельтамивир +<br>кагоцел | 5,0     | 4,0          | 0,38 [-0,23;<br>0,89]      | 0,235 |



**Рис. 10.** Медианная динамика ключевых иммуновоспалительных показателей при поступлении (B1) и выписке (B2) внутри группы гриппа В по схемам противовирусной терапии (ПВТ)

**Fig. 10.** Median dynamics of key immune-inflammatory parameters at admission (V1) and discharge (V2) within the influenza B group by antiviral therapy (AVT) regimen

Серотипические различия – максимальный «двойной» ответ ИЛ-10/ИФН-γ при A(H1N1)pdm09 и относительно скромный подъём при A(H3N2) – соответствуют ранее описанным паттернам одновременной активации про- и противовоспалительной оси при пандемическом A(H1N1)pdm09 [3]. Все четыре схемы ПВТ обеспечивают статистически значимое разрешение системной гиперцитокинемии к моменту выписки. Выбор конкретного препарата прямого действия не создаёт дифференциального цитокинового эффекта, что согласуется с метаанализом стандартной ПВТ гриппа [10].

Несмотря на отсутствие значимых межгрупповых различий динамики цитокинов, аугментация базовой ПВТ кагоцелом сокращает длительность госпитализации. Анализ клинических исходов показывает, что наилучший интегральный профиль в когорте обеспечивает схема

осельтамивир + кагоцел: длительность лихорадки сокращается до Me 1,0 [1,0; 2,0] сут, а койко-день – до Me 4 [4; 4] сут. В комбинации осельтамивир + кагоцел при A(H1N1)pdm09 величина эффекта Cliff's  $\delta=0,92$  [0,69; 1,00] ( $p=0,004$ ) сопоставима с эффектом умифеновир + кагоцел ( $\delta=0,91$ ), при этом клинически схема с осельтамивиром выигрывает за счёт кратчайшей лихорадки. При гриппе В альтернативой выбора остаётся умифеновир + кагоцел ( $\delta=0,82$ ).

Иммунопатогенетически это может быть связано с тем, что индукторы интерферонов действуют не столько на пик системного воспаления, сколько на локальный интерфероновый статус слизистой и на кинетику эрадикации вируса [6]. Разобшение цитокиновой и клинической эффективности – принципиально важный тезис для практикующего инфекциониста: оценка эффективности схемы ПВТ только по маркерам системного воспаления недооценивает реальный клинический вклад аугментирующей терапии. Выявленные данные о величине снижения цитокинов на фоне ПВТ согласуются с результатами отечественных работ [7]. Мы дополняем их серотип-стратифицированной оценкой с формальным контролем множественных сравнений и оценкой размера эффекта. Данные об эффективности кагоцела на клинических исходах при разных серотипах вируса гриппа в опубликованной литературе представлены фрагментарно [7, 9]. Настоящее исследование даёт систематическую количественную оценку аугментации индуктором интерферона прямого противовирусного препарата с учетом серотипа вируса гриппа.

### Заключение

У пациентов с гриппом среднетяжёлого течения при поступлении регистрируется выраженная системная гиперцитокинемия. Все четыре изученные схемы противовирусной терапии обеспечивают значимое разрешение системного воспаления к моменту выписки. Аугментация базовой ПВТ кагоцелом обеспечивает клинически значимое сокращение длительности госпитализации и длительности лихорадки. Схема осельтамивир + кагоцел обеспечивает наилучший интегральный клинический профиль и рассматривается как предпочтительный вариант аугментации при гриппе А. При гриппе В альтернативой остаётся схема умифеновир + кагоцел. Демонстрируется разобшение цитокиновой и клинической эффективности ПВТ, что определяет приоритет клинических конечных точек при оценке пользы аугментирующей терапии.

### Литература

1. World Health Organization. *Influenza (seasonal): fact sheet*. Geneva: WHO; 2025. URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (Дата обращения: 02.09.2026).
2. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: cytokine storm – the common denominator and the lessons to be learned. *Clinical Immunology*. 2021;223:108652. doi: 10.1016/j.clim.2020.108652
3. Alagarasu K., Kaushal H., Shinde P., Kakade M., Chaudhary U., Padbidri V., Sangle S.A., Salvi S., Bavdekar A.R., D'costa P., Choudhary M.L. TNFA and IL10 polymorphisms and IL-6 and IL-10 levels influence disease severity in influenza A(H1N1)pdm09 virus infected patients. *Genes (Basel)*. 2021;12(12):1914. doi: 10.3390/genes12121914
4. Казанцева Е.Д., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Даренская М.А. Цитокины при гриппе у детей (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):116–128. doi: 10.18699/SSMJ20240113
5. Савенкова М.С. Грипп – актуальная проблема выбора этиотропных препаратов. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;(3):223–228. doi: 10.26442/26586630.2022.3.201834
6. Сологуб Т.В., Цветков В.В. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):113–119. doi: 10.17116/terarkh2017898113-119
7. Попов А.Ф., Симанова А.И., Дмитренко К.А., Щелканов М.Ю. Повышение противогриппозной эффективности Осельтамивира (Тамифлю®) и Умифеновира (Арбидола®) путём сочетанного применения с Кагоцелом®. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017;62(1-2):12–16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/povyshenie-protivogrippoznoy-effektivnosti-oseltamivira-tamiflyu-i-umifenovira-arbidola-putyom-sochetannogo-primeneniya-s-kagotselom> (Дата обращения: 02.09.2026).

8. Xie Y., Yu Y., Zhao L., Ning P., Luo Q., Zhang Y., Yin L., Zheng Y., Gao Z. Specific cytokine profiles predict the severity of influenza A pneumonia: a prospectively multicenter pilot study. *BioMed Research International*. 2021;2021:9533044. doi: 10.1155/2021/9533044

9. Борисова О.В., Бочкарева Н.М., Полежаева Н.С., Яшкина О.Н., Царёва Н.Г., Гадельшина Д.М. Опыт применения индуктора интерферона в профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2023;(17):69–76. doi: 10.21518/ms2023-315

10. Gao Y., Guyatt G., Uyeki T.M., Liu M., Chen Y., Zhao Y., Shen Y., Xu J., Zheng Q., Li Z., Zhao W., Luo S., Chen X., Tian J., Hao Q. Antivirals for treatment of severe influenza: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2024;404(10454):753–763. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01307-2

11. Суровенко Т.Н., Присеко Л.Г. Применение препаратов интерферона и его индукторов в амбулаторной педиатрической практике. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018; 4:79–83. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.79-83.

## References

1. World Health Organization. *Influenza (seasonal): fact sheet*. Geneva: WHO; 2025. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (accessed: 12 September 2026).

2. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: cytokine storm – the common denominator and the lessons to be learned. *Clinical Immunology*. 2021;223:108652. doi: 10.1016/j.clim.2020.108652

3. Alagarasu K., Kaushal H., Shinde P., et al. TNFA and IL10 polymorphisms and IL-6 and IL-10 levels influence disease severity in influenza A(H1N1)pdm09 virus infected patients. *Genes (Basel)*. 2021;12(12):1914. doi: 10.3390/genes12121914

4. Kazantseva E.D., Petrova A.G., Rychkova L.V., Darenskaya M.A. Cytokines in influenza in children (literature review). *Sibirskii Nauchnyi Meditsinskii Zhurnal*. 2024;44(1):116–128 (in Russian). doi: 10.18699/SSMJ20240113

5. Savenkova M.S. Influenza: current topics of etiotropic drug selection. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;(3):223–228 (in Russian). doi: 10.26442/26586630.2022.3.201834

6. Sologub T.V., Tsvetkov V.V. Kagocel in the therapy of influenza and acute respiratory viral infections: data analysis and systematization from the results of preclinical and clinical trials. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(8):113–119 (in Russian). doi: 10.17116/terarkh2017898113-119

7. Popov A.F., Simakova A.I., Dmitrenko K.A., Shchelkanov M.Yu. Increased anti-influenza efficacy of Oseltamivir (Tamiflu®) and Umifenovir (Arbidol®) by combined use with Kagocel®. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2017;62(1-2):12–16 (in Russian). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/povyshenie-protivogrippoznoy-effektivnosti-oseltamivira-tamiflyu-i-umifenovira-arbidola-putyom-sochetannogo-primeneniya-s-kagotselom> (accessed: 12 September 2026).

8. Xie Y., Yu Y., Zhao L., et al. Specific cytokine profiles predict the severity of influenza A pneumonia: a prospectively multicenter pilot study. *BioMed Research International*. 2021;2021:9533044. doi: 10.1155/2021/9533044

9. Borisova O.V., Bochkareva N.M., Polezhaeva N.S., et al. Experience of using an interferon inducer in the prevention of influenza and acute respiratory viral infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(17):69–76 (in Russian). doi: 10.21518/ms2023-315

10. Gao Y., Guyatt G., Uyeki T.M., et al. Antivirals for treatment of severe influenza: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2024;404(10454):753–763. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01307-2

11. Surovenko T.N., Priseko L.G. The use of interferon preparations and its inducers in outpatient pediatric practice. *Pacific Medical Journal*. 2018;4:79–83. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.79-83.

## Об авторах

**ДМИТРЕНКО, Ксения Александровна**, ассистент кафедры инфекционных болезней, Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток, Российская Федерация; ORCID: 0000-0001-6571-4555; ResearcherID: QWC-5891-2026; SPIN: 6525-6810; e-mail: ksdmitrenko@mail.ru

**СИМАКОВА, Анна Ивановна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней, Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток, Российская Федерация; ORCID: 0000-0002-3334-4673; ResearcherID: KBB-3207-2024; Scopus Author ID: 56450639000; SPIN: 3563-7054; e-mail: anna-inf@yandex.ru

**МИХАЙЛОВ, Александр Олегович**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней, Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток, Российская Федерация; ORCID: 0000-0002-2719-3629; ResearcherID: W-3040-2017; Scopus Author ID: 57194594910; SPIN: 1469-9086; e-mail: mao1991@mail.ru

**МАРКЕЛОВА, Елена Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток, Российская Федерация; ORCID: 0000-0001-5846-851X; ResearcherID: A-6485-2016; Scopus Author ID: 6602426872; SPIN: 3661-5026; e-mail: markev2010@mail.ru

**КИРИЧЕНКО, Алина Ивановна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток, Российская Федерация; ORCID: 0000-0001-6993-9575; Scopus Author ID: 57184281600; SPIN: 7090-3410; e-mail: alinakld@mail.ru

**ЕРЕМЕЕВА, Виктория Амбарцумовна**, ассистент кафедры инфекционных болезней, Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток, Российская Федерация; ORCID: 0000-0001-5789-8550; SPIN: 7910-8705; e-mail: 7755vika@gmail.com

**Автор, ответственный за переписку:** Дмитренко Ксения Александровна, e-mail: ksdmitrenko@mail.ru; тел.: +79502823816.

#### *About the authors*

**DMITRENKO, Ksenia Aleksandrovna**, Assistant Lecturer, Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-6571-4555; ResearcherID: QWC-5891-2026; SPIN: 6525-6810; e-mail: ksdmitrenko@mail.ru

**SIMAKOVA, Anna Ivanovna**, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-3334-4673, ResearcherID: KBB-3207-2024, Scopus Author ID: 56450639000, SPIN: 3563-7054, e-mail: anna-inf@yandex.ru

**MIKHAILOV, Aleksandr Olegovich**, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2719-3629, ResearcherID: W-3040-2017, Scopus Author ID: 57194594910, SPIN: 1469-9086, e-mail: mao1991@mail.ru

**MARKELOVA, Elena Vladimirovna**, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-5846-851X, ResearcherID: A-6485-2016, Scopus Author ID: 6602426872, SPIN: 3661-5026, e-mail: markev2010@mail.ru

**KIRICHENKO, Alina Ivanovna**, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-6993-9575, Scopus Author ID: 57184281600, SPIN: 7090-3410, e-mail: alinakld@mail.ru

**EREMEEVA, Viktoria Ambartsumovna**, Assistant Lecturer, Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-5789-8550, SPIN: 7910-8705, e-mail: 7755vika@gmail.com

**Corresponding author:** Ksenia A. Dmitrenko, e-mail: ksdmitrenko@mail.ru; phone: +79502823816.

#### *Вклад авторов*

**Дмитренко К.А.** – разработка концепции, проведение исследования, администрирование данных, проведение статистического анализа, создание черновика рукописи, визуализация.

**Симакова А.И.** – разработка концепции, руководство исследованием, редактирование рукописи, администрирование проекта.

**Михайлов А.О.** – методология, проведение исследования, ресурсное обеспечение исследования, редактирование рукописи.

**Маркелова Е.В.** – методология, руководство исследованием, верификация данных, редактирование рукописи.

**Кириченко А.И.** – проведение исследования, верификация данных, администрирование данных.

**Еремеева В.А.** – проведение исследования, верификация данных, визуализация.

#### *Authors' contribution*

**Dmitrenko K.A.** – conceptualization, investigation, data curation, formal analysis, writing – original draft, visualization.

**Simakova A.I.** – conceptualization, supervision, writing – review & editing, project administration.

**Mikhaylov A.O.** – methodology, investigation, resources, writing – review & editing.

**Markelova E.V.** – methodology, supervision, validation, writing – review & editing.

**Kirichenko A.I.** – investigation, validation, data curation.

**Eremeeva V.A.** – investigation, validation, visualization.

#### *Информация о конфликте интересов*

Один из авторов – Симакова Анна Ивановна, является членом редакционного совета журнала «Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Vestnik of North-Eastern Federal University. Серия «Медицинские науки. Medical Sciences»». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

#### *Information about the conflict of interests*

One of the authors, Anna Ivanovna Simakova, is a member of the editorial board of the journal “Vestnik of North-Eastern Federal University”. The authors are unaware of any other potential conflict of interest related to this manuscript.

*Поступила в редакцию / Submitted 3.09.2026*

*Поступила после рецензирования / Revised 11.09.2026*

*Принята к публикации / Accepted 19.09.2026*