

Крамарев С.А.<sup>1</sup>, Выговская О.В.<sup>1</sup>, Шпак И.В.<sup>1</sup>, Воронов А.А.<sup>1</sup>,  
Дорошенко В.О.<sup>1</sup>, Весна В.Н.<sup>1</sup>, Мельников О.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени академика А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>2</sup> Институт отоларингологии имени А.С. Коломийченко НАМН Украины, г. Киев, Украина

## Состояние некоторых цитокинов при кори у детей

For citation: Aktual'naâ Infektologiâ. 2019;7(4):196-203. doi: 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178880

**Резюме.** По данным Центра общественного здоровья Украины, с начала года (с 28 декабря 2018 до 27 июня 2019) корью заболели 55 300 человек, из них 25 987 взрослых и 29 313 детей, а от осложнений кори умерли 18 человек. В течение вспышки, с лета 2017 года, корью заболели более 110 тыс. человек, 39 из которых умерли. При кори показано симптоматическое и поддерживающее лечение.

**Цель:** выявить особенности цитокинового статуса у детей, больных корью, и провести коррекцию комплексным гомеопатическим препаратом Инфлюцид. **Материалы и методы.** Проведено наблюдение за 97 детьми в возрасте от 3 недель до 18 лет, которые болели корью и находились на стационарном лечении. У детей, больных корью, в начале заболевания и в динамике отмечались выраженные изменения цитокинового статуса, которые проявлялись дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что свидетельствовало о напряжении противовирусной защиты при кори. Лечение больных осуществлялось в соответствии с локальными протоколами. Дети основной группы (n = 45) с первого дня стационарного лечения кроме базовой терапии получали Инфлюцид. В результате применения данного препарата отмечено укорочение продолжительности лихорадки — на 2,8 дня, катарального синдрома — на 5,4 дня, а также нормализация цитокинового статуса.

**Ключевые слова:** корь; цитокины; дети; Инфлюцид

### Введение

Корь — распространенное и высококонтагиозное заболевание вирусной этиологии, характеризующееся тяжелым течением, высоким уровнем заболеваемости и летальности. По определению экспертов ВОЗ, случаем кори может считаться любое заболевание, сопровождающееся температурой, макулопапулезной сыпью, а также кашлем, ринитом или конъюнктивитом [1]. До внедрения вакцинации против кори в 60-х годах XX века в мире ежегодно болело корью около 130 млн человек, из которых умерло более 2,6 млн [2]. В Украине в 40–50-х годах прошлого столетия корью инфицировалось 250–400 тыс. человек ежегодно [3]. Одной из основных характеристик кори при наличии восприимчивой популяции является цикличность эпидемиологического процесса, со вспышками каждые 5–6 лет [4,

5]. По данным ретроспективного анализа, вспышки заболевания корью в Украине наблюдали в 2001 г. (около 17 тыс. случаев) и в 2006 г. (около 45 тыс. человек), что составило 83 % от общего количества заболевших в Европейском регионе [6]. За последние 10 лет в Украине от кори умерло 11 детей. В 2005–2006 гг. среди заболевших корью детей, по данным Минздрава Украины, 71,1 % детей не были привиты против кори, 13,7 % были привиты однократно и только лишь 15,2 % — привиты по календарю [1]. По данным профессора О.Б. Надраги, в 2012 г. среди детей, заболевших корью в Западной Украине, 70,9 % больных не имели прививок против кори, 12,7 % были привиты однократно и 16,4 % — привиты согласно календарю прививок [1]. По последним данным Европейского регионального бюро ВОЗ, с января 2011 г. в 29 странах Европейского

региона зареєстровано більше 30 тис. випадів кори середі всіх вікових груп населення [6]. С листопада — грудня 2011 г. спостерігається зростання захворюваності корью в Україні. Тенденція до зростання захворюваності зберігалась в 2012 і 2013 гг.

Небезпеку корової інфекції обумовлено можливим розвитком ускладнень, а саме: пневмонії з ураженням плеври і абсцедуванням в легенях (1–6 %), енцефаліта (1 випадок на 1000 захворювань), язвенно-некротического ураження слизових оболонок ротової порожнини і кишечника (6 %), гнійного отиту, тромбозу судин головного мозку і очей [7–10].

Відомо, що головна роль в протівовірусній захисті організму від інфекцій належить системі інтерферонів (IFN) — цитокінів, що володіють універсальними протівовірусними властивостями [11, 12]. IFN і інтерлейкіни (IL) впливають на розвиток і стан активації імунних клітин, є молекулами близького (паракринного) впливу, то є впливають на клітини, що знаходяться в контакті, або навіть на самі клітини, які синтезують (аутокринне діяння), діяють на спеціальні рецептори і запускають таким чином свої сигнальні каскади. Час розпаду цитокінів (інтерферонів і інтерлейкінів) в кровотоці вимірюється хвилинами, і секреція їх також є коротким процесом, т. є. цитокіни діяють локально і на короткий час. Інтерферони  $\alpha$  і  $\gamma$  продукуються клітинами, ураженими вірусом. Вони мають токсический ефект для вірусу, а також індують підвищену експресію молекул головного комплексу гистосумісності (МНС) і проліферацію В-лімфоцитів клітинами-мішенями, посилюють активність природних кіллерів. Інтерферон- $\gamma$  продукуються Т-лімфоцитами. Він також має протівовірусну активність, активує макрофаги, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, природні кіллери, індуює експресію МНС I і II класу, посилює секрецію антитіл. IL-1 виробляється активованими макрофагами і В-лімфоцитами, викликає проліферацію Т-клітин, диференціювання пре-В клітин, проліферацію і секрецію антитіл В-лімфоцитами, стимулює проліферацію фібробластів і ендотеліальних клітин, секрецію фактора некрозу пухли (TNF) ендотеліальними клітинами, посилення вироблення білків гострої фази. IL-1 вважається головним цитокіном запалення, бере участь в заживленні ран. IL-2, продукуються Т-лімфоцитами, вважається головним регуляторним цитокіном. Фактично разом з IFN- $\gamma$  вважається активатором цитотоксическої гілки імунного відпові, викликає проліферацію і посилення цитотоксического діяння активованих Т-лімфоцитів, посилення експресії рецептора до IL-2, вироблення інших цитокінів Т-клітинами, а також проліферацію В-лімфоцитів. IL-4 виробляється стимульованими Т-лімфоцитами, а також клітинами стромы кісткового мозку і тучними клітинами, викликає про-

ліферацію активованих В-лімфоцитів і переключення ізотипів іммуноглобулінів з IgM на IgG1 і IgE. В певній ступені IL-4 є антагоністом IL-2, посилює фагоцитоз, представлення антигену і вироблення IL-1, IL-6 і TNF- $\alpha$  (цитокінів запалення) в моноцитах. Біологіческа роль IL-4 заключається в забезпеченні розвитку Th<sub>2</sub>-типу і посиленні проліферації В-клітин, що пов'язано з регуляцією секреції іммуноглобулінів [11]. IL-6, продукуються Т-лімфоцитами, моноцитами, фібробластами, ендотеліальними клітинами, стимулює ріст і вироблення антитіл В-лімфоцитами, посилює синтез білків гострої фази, експресію IL-2 і його рецептора і диференціювання цитотоксических Т-лімфоцитів (ЦТЛ). Рецептори до IL-6 знаходяться також на нервових клітинах, де цей цитокіин проявляє своє нейротропне діяння. IL-8 виробляється моноцитами, лімфоцитами, а також фібробластами, клітинами шкіри і ендотеліальними клітинами. IL-10, продукуються Т-лімфоцитами і моноцитами, стимульованими ліпополісахаридом, вважається антагоністом IFN- $\gamma$  і IL-2, супресує ефекторні функції макрофагів, знижує рівень експресії антигенів МНС II класу, викликає проліферацію В-лімфоцитів, тимоцитів і тучних клітин, диференціювання В-лімфоцитів в клітини, що секретують IgG4 [11, 12]. Вважають, що переобладання Th<sub>2</sub>-імунного відпові асоціюється з несприятливим результатом вірусних інфекцій [11].

**Ціль роботи:** виявити особливості інтерферонного і цитокінового статусу при корі у дітей і провести корекцію комплексним гомеопатическим препаратом Інфлюцид.

## Матеріали і методи

Відомо, що під час спостереження за 97 хворими корью в віці від 3 тижнів до 18 років, що перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській дитячій клініческій інфекційній лікарні в 2012–2013 гг. Рівень цитокінів — інтерлейкіна-2 (IL-2), IL-4, IL-10, фактора некрозу пухли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), інтерферона- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), інтерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) — в сироватці крові визначали методом твердофазного іммуноферментного аналізу з використанням стандартних систем виробництва ООО «Цитокіин» (СПб.) в лабораторії патології і іммунології Інституту отоларингології імені А.С. Коломійченко НАМН України (зав. лабораторією д.м.н., професор О.Ф. Мельніков) при госпіталізації і на 5–7-й день перебування пацієнта в стаціонарі. Групу порівняння склали 15 практично здорових дітей в віці від 1 року до 18 років.

Статистическа обробка результатів дослідження виконувалась на комп'ютерах серії Pentium, з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.0 і Microsoft Excel 16.0 for Windows 10 [13].

## Результати і обговорення

Середній вік хворих склав  $6,73 \pm 0,67$  років.

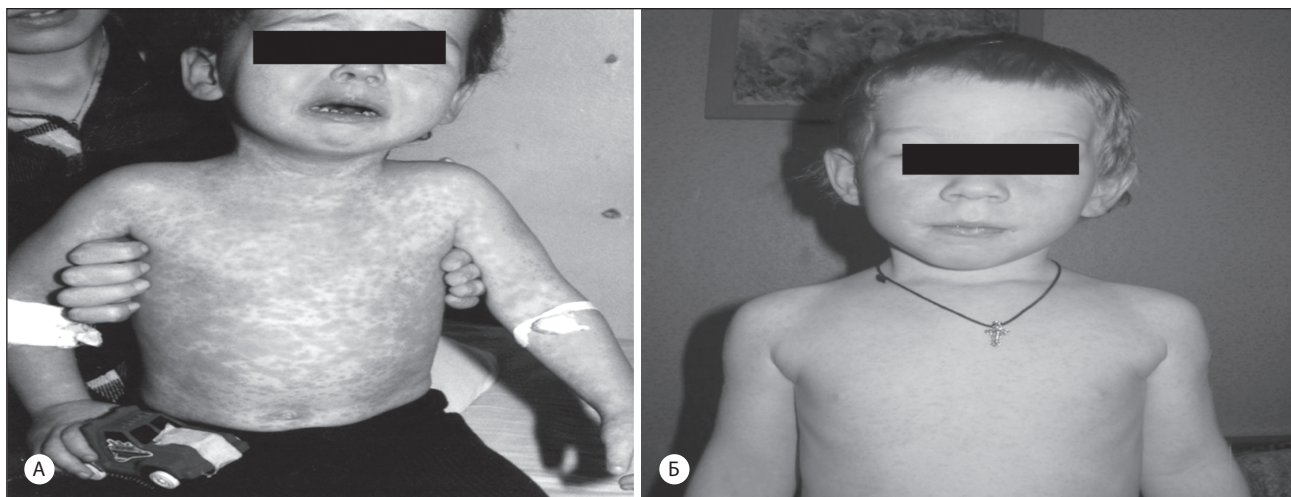
36,1 % больных составили дети в возрасте от 7 до 18 лет, 29,9 % — дети первого года жизни, 17,5 % — в возрасте от 3 до 7 лет, 16,5 % — пациенты в возрасте от 1 года до 3 лет. Среди детей было 52,6 % мальчиков и 47,4 % девочек.

Диагноз кори преимущественно устанавливался на основании клинических и эпидемиологических данных. Диагноз подтверждался с помощью лабораторных методов: РПГА, ПЦР и ИФА. Методом ПЦР обнаруживали вирусную РНК. Использовали серологический метод (РПГА), которым диагностировали увеличение титра антител в сыворотке крови в динамике в 4 и более раз. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) обнаруживались антитела к вирусу кори класса IgM (которые появлялись на 2–3-й день от начала высыпаний и достигали пиковых концентраций на 2–4-й неделе от начала заболевания).

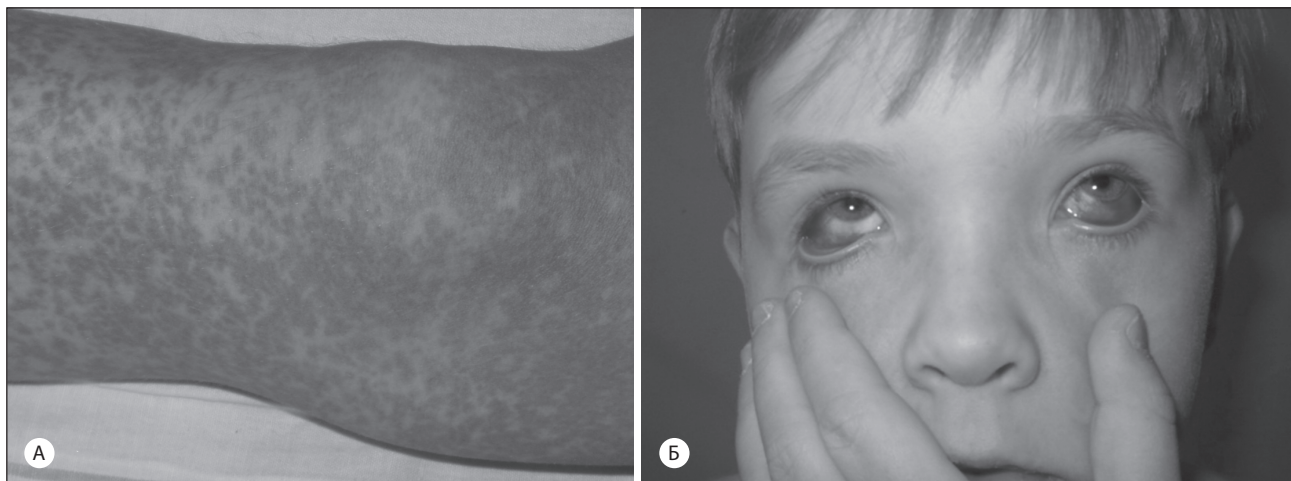
У большинства пациентов (89,7 %) заболевание протекало в типичной форме (рис. 1).

У 10,3 % детей имела место атипичная форма кори с геморрагическим диатезом (рис. 2).

У 88,7 % детей отмечена среднетяжелая форма кори, у 11,3 % — тяжелая, легкой степени заболевания отмечено не было. Тяжелые формы были зарегистрированы у 45,5 % детей в возрасте от 7 до 17 лет, 27,3 % — среди детей в возрасте 3–7 лет, 18,2 % — среди детей от 1 до 3 лет, 9,0 % — среди детей первого года жизни. Течение заболевания у большинства больных (80,4 %) было благоприятным, у 19,6 % пациентов регистрировались осложнения. Среди осложнений кори отмечали следующие: у 31,6 % детей — стоматит, 21,0 % — бронхит, 10,5 % — пневмония, 10,5 % — острый стенозирующий ларинготрахеобронхит, 10,5 % — токсическая энцефалопатия, 5,3 % — плеврит, 5,3 % — отит, 5,3 % — гастроэнтероколит. Катаральный (продромальный) период кори характеризовался повышенной температурой тела у всех детей, ухудшением общего состояния, катаральными



**Рисунок 1. Больной типичной формой кори. А — сыпь крупная пятнисто-папулезная, сливная, расположенная на лице, туловище, руках; лицо напоминает лицо заплаканного ребенка. Б — сыпь крупная пятнисто-папулезная, сливная, расположенная на лице, сыпь средне-пятнисто-папулезная, расположена на туловище и верхней части рук (собственные данные)**



**Рисунок 2. Корь с геморрагическим диатезом. А — геморрагическая сыпь на нижней конечности. Б — кровоизлияния в склере**

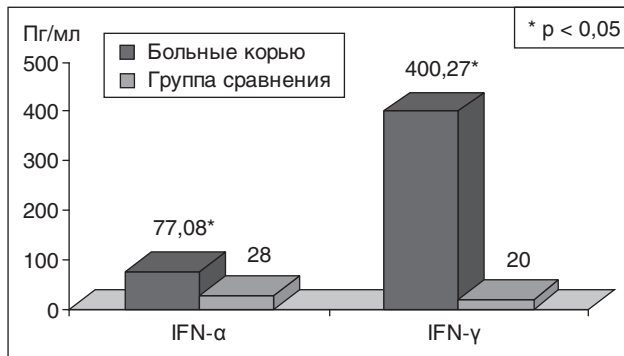
проявлениями со стороны видимых слизистых оболочек и верхних дыхательных путей. В продромальном периоде катаральные проявления со стороны слизистых оболочек дыхательных путей и глаз проявлялись в 96,9 % случаев — кашлем, 78,4 % — ринитом, 64,9 % — конъюнктивитом, 35,1 % — склеритом. У 86,6 % больных в продромальном периоде обнаружены пятна Филатова — Бельского — Коплика. У всех больных отмечена этапность высыпаний, из них у 73,2 % больных сыпь появлялась в течение 3 дней, у 26,8 % детей — 2 дней. Пигментация появлялась в той же последовательности, что и сыпь, — сверху вниз (лицо — туловище — конечности) и сохранялась около 4–10 дней, после чего бесследно исчезала.

В остром периоде кори регистрировали повышение уровня в сыворотке крови интерферона- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) в 3 раза и IFN- $\gamma$  в 20 раз ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Повышение уровня IFN- $\alpha$  при первом исследовании отмечали у 66,7 % пациентов, пребывание на уровне референтных значений — у 33,3 %. Уровень IFN- $\gamma$  в сыворотке крови у детей, больных корью, при первом исследовании до начала лечения был повышен во всех случаях (100,0 %).

Со стороны продукции основных цитокинов при первом исследовании отмечали следующее: снижение значения уровня интерлейкина-2 (IL-2) в 4 раза, повышение показателя уровня IL-4 в 3 раза, IL-10 — в 3 раза по сравнению с референтными значениями, определяемыми в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Уровень фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) имел тенденцию к снижению при первом исследовании больных корью детей ( $p > 0,05$ ) (рис. 4).

В динамике заболевания при нарастании клинических симптомов, усилении катаральных явлений, температурной реакции, появлении сыпи отмечали еще более значительные изменения со стороны продукции основных цитокинов — уровень IL-2 повышался в 2 раза по сравнению с референтным значением и в 6 раз по сравнению с



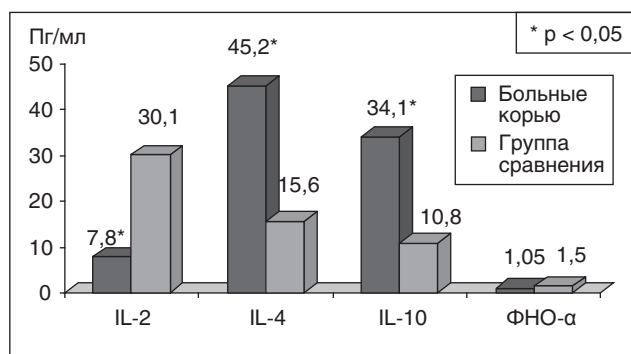
**Рисунок 3.** Уровень IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови у детей, больных корью, в первые дни от начала болезни

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  — достоверность разницы между показателями у детей, больных корью, и значениями в группе сравнения.

первым исследованием ( $p < 0,05$ ). Уровень IL-4 также повышался в 5 раз по сравнению с референтным значением и в 2 раза по сравнению с первым исследованием ( $p < 0,05$ ). Уровень IL-10 повышался в 6 раз по сравнению с референтным значением и в 2 раза по сравнению с первым исследованием ( $p < 0,05$ ). Уровень ФНО- $\alpha$  в динамике заболевания также повышался — в 8 раз по сравнению с референтным значением и в 12 раз по сравнению с первым исследованием ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

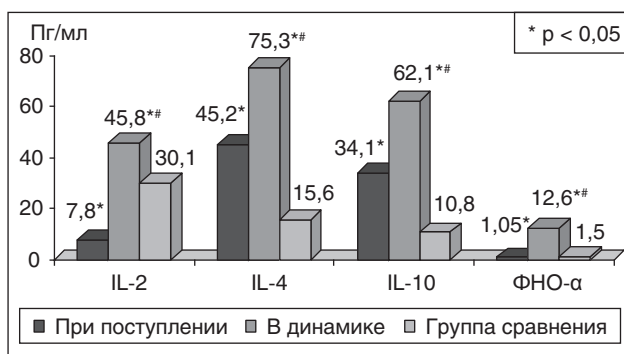
Таким образом, при кори у детей отмечаются выраженные изменения интерферонового и цитокинового статуса, проявляющиеся активацией интерфероногенеза, особенно со стороны интерферона- $\gamma$ , и выраженный дисбаланс со стороны основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, свидетельствующий о напряженности противовирусной защиты при кори.

С целью коррекции выявленных нарушений пациентам был назначен комплексный гомео-



**Рисунок 4.** Уровень IL-2, IL-4, IL-10, ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у детей, больных корью, при первом исследовании (при поступлении в стационар, до начала лечения)

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  — достоверность разницы между показателями у детей, больных корью, и значениями в группе сравнения.



**Рисунок 5.** Динамика значения основных цитокинов — IL-2, IL-4, IL-10, ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у детей, больных корью

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$  — достоверность разницы между показателями у детей, больных корью, и группой сравнения; # —  $p < 0,05$  — достоверность разницы между показателями при повторном и первом исследовании.

патический препарат Инфлюцид производства «Дойче Хомеопати-Унион ДХУ-Арцнаймиттель ГмбХ & Ко. КГ». Инфлюцид содержит 6 активных компонентов (рис. 6). 1 таблетка Инфлюцида (250 мг) содержит Aconitum D3 25 мг, Gelsemium D3 25 мг, Ipecacuanha D3 25 мг, Phosphorus D5 25 мг, Bryonia D2 25 мг, Eupatorium perfoliatum D1 25 мг. 100 г раствора Инфлюцида содержит Aconitum D3 10 г, Gelsemium D3 10 г, Ipecacuanha D3 10 г, Phosphorus D5 10 г, Bryonia D2 10 г, Eupatorium perfoliatum D1 10 г [14]. Побочное действие: в единичных случаях возможны реакции гиперчувствительности — сыпь на коже или желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота или диарея [14].

Пациенты были разделены на 2 группы. Дети из 1-й группы (основная группа, n = 45) получали вместе с базовой терапией заболевания препарат Инфлюцид. Препарат назначался детям в возрасте от 1 до 12 лет по 1 таблетке каждые 2 ч (не более 8 таблеток в сутки) до наступления улучшения (первые 2–3 дня лечения), затем по 1 таблетке 3 раза в день. Детям старше 12 лет — в начале лечения по 1 таблетке каждый час (не более 12 таблеток в сутки) до наступления улучшения (первые 2–3 дня лечения), затем по 1 таблетке 3 раза в день в течение 7–10 дней. У детей старше 12 лет Инфлюцид использовался также в виде раствора по 10 капель каждый час (не более 12 раз в день) до наступления улучшения (первые 2–3 дня лечения), затем по 10 капель раствора 3 раза в день в течение 7–10 дней [14]. Дети 2-й группы (группа контроля, n = 52) получали лишь базовую терапию кори. В 1-й группе

на фоне комплексной терапии с включением Инфлюцида лихорадка в первый день отмечалась у всех детей, на 2-й день — у 73,3 % больных, на 3-й день — у 40 %, на 5-й день — у 20 %, на 7-й день — у 6,7 %, на 9-й день не отмечалась ни у одного больного (рис. 6). У детей 2-й группы, получавших лишь симптоматическую терапию заболевания без использования специфической или неспецифической противовирусной терапии, лихорадка в первый день начала терапии регистрировалась у всех детей, на 2-й день — у 90 % больных, на 3-й день — у 75 % пациентов, на 5-й день — у 55 %, на 7-й день — у 35 % и на 9-й день сохранялась у 25 % детей, больных корью (рис. 6). Со стороны катарального синдрома отмечена следующая динамика: в 1-й группе катаральные проявления в 1-й день от начала лечения зарегистрированы у всех детей, на 2-й день — у 93,3 %, на 3-й день — у 66,7 %, на 5-й день — у 40 %, на 7-й день — у 20 % и на 9-й день — у 6,7 % детей, больных корью. С 10-го дня от начала лечения катаральные проявления у больных корью, получавших комплексную терапию с включением Инфлюцида, не отмечались (рис. 7). У детей 2-й группы, получавших лишь симптоматическое лечение заболевания, катаральные проявления в первые два дня от начала лечения выявлены у всех, на 3-й день — у 90 %, на 5-й — у 55 %, на 7-й день — у 45 %, на 9-й день — у 35 %, на 10-й день — у 25 % детей, больных корью. На 14-й день во 2-й группе детей катаральные явления не регистрировались (рис. 7).

У детей, больных корью, получавших в комплексе лечения Инфлюцид, отмечено более быстрое

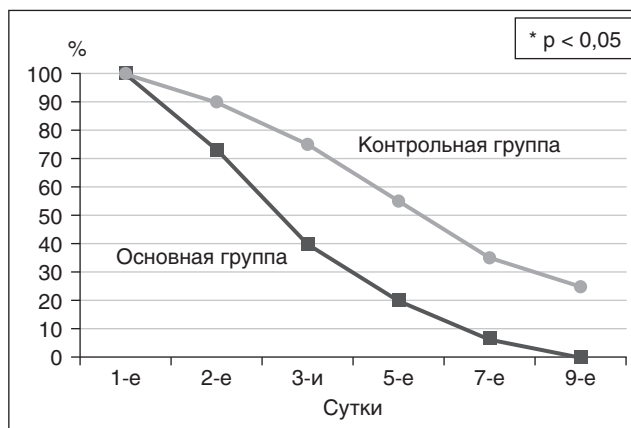


Рисунок 6. Динамика лихорадки при кори у детей на разных схемах лечения

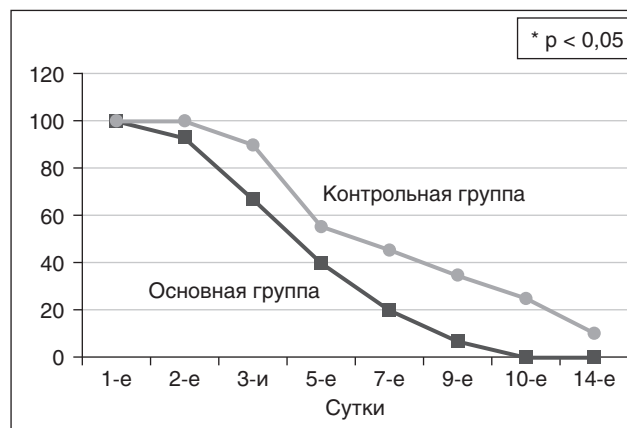


Рисунок 7. Динамика катарального синдрома у детей на разных схемах лечения

Таблица 1. Средняя продолжительность основных симптомов кори на разных схемах лечения

Симптомы	1-я группа (основная, n = 45) Базовая терапия + Инфлюцид	2-я группа (контрольная, n = 52) Базовая терапия
Лихорадка	5,9*	8,7
Катаральный синдром	9,1*	14,5

Примечание: \* — p < 0,05 — достоверность разницы между значениями у детей 1-й и 2-й группы.

снижение длительности лихорадки — на 2,8 дня, катарального синдрома — на 5,4 дня (табл. 1).

У 30 детей, больных корью, проведено исследование на фоне разной терапии уровня IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-10 и ФНО- $\alpha$ . В 1-ю группу (основную) — вошло 15 детей, больных корью, получавших комплексную терапию с включением Инфлюцида, во 2-ю группу (контрольную) вошло 15 детей, больных корью, получавших лишь симптоматическое лечение кори. Со стороны уровня IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови у детей, больных корью, на фоне разных схем лечения отмечена следующая динамика: со стороны уровня IFN- $\alpha$  — у 75 % пациентов 1-й группы, имевших повышение уровня этого цитокина в сыворотке, произошла нормализация показателя ( $p < 0,05$ ), и у 25 % детей 2-й группы уровень IFN- $\alpha$  в сыворотке крови достиг референтных значений (табл. 2). Уровень IFN- $\gamma$  у 75 % детей 1-й группы и у 45 % 2-й группы на фоне лечения достиг референтных значений ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Со стороны основных цитокинов после проведенной терапии отмечена следующая динамика:

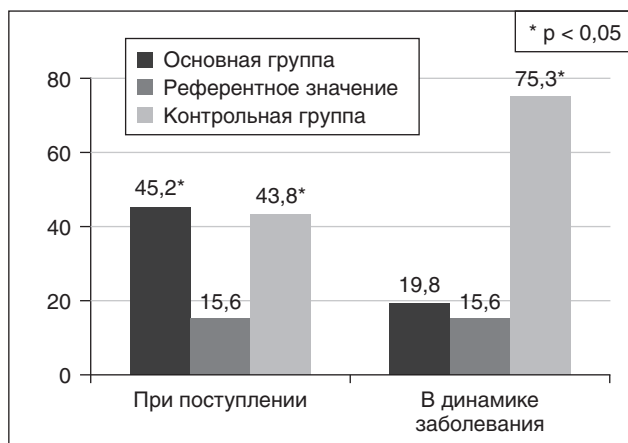
уровень IL-4 в сыворотке крови у детей 1-й группы (основной) после окончания лечения достиг референтного значения ( $p > 0,05$ ), у детей 2-й группы (контрольной) на фоне проведения базовой терапии он увеличился в 5 раз по сравнению с референтным значением и в 2 раза по сравнению с его уровнем, определяемым при поступлении ( $p < 0,05$ ) (рис. 8).

Уровень IL-10 в сыворотке крови в динамике на фоне проведенной терапии у детей 1-й группы (основной) достиг референтных значений ( $p > 0,05$ ), у детей 2-й группы (контрольной) — в динамике увеличился в 6 раз по сравнению с референтным значением и в 2 раза по сравнению со значением, определяемым при поступлении ( $p < 0,05$ ) (рис. 9). Уровень IL-2, который был сниженным у детей обеих групп при поступлении, в динамике на фоне лечения у детей 1-й группы (основной) достиг референтных значений ( $p > 0,05$ ), а у детей 2-й группы (контрольной) оставался повышенным — в 2 раза по сравнению с референтным значением и в 6 раз по сравнению с его уровнем при поступлении

**Таблица 2. Динамика уровня IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови у детей, больных корью, после лечения**

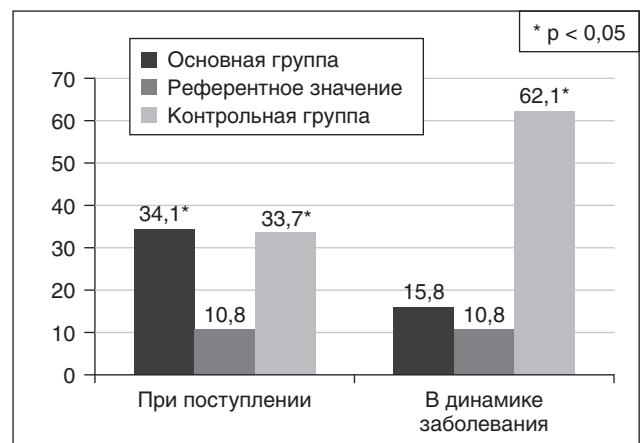
Уровень IFN в сыворотке крови	Процент нормализации уровня IFN в сыворотке крови после лечения	
	1-я группа (базовая терапия + Инфлюцид) (n = 15)	2-я группа (базовая терапия) (n = 15)
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>		
Повышенный уровень	75,0*	25,0
Сниженный уровень	0,0	0,0
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>		
Повышенный уровень	75,0*	45,0
Сниженный уровень	0,0	0,0

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  — достоверность разницы между значениями у детей 1-й и 2-й группы.



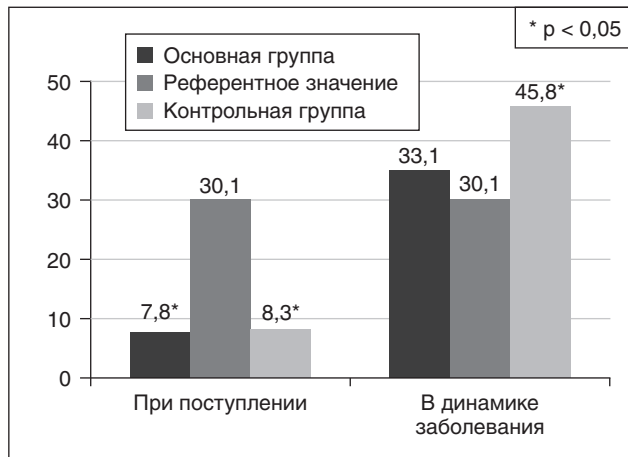
**Рисунок 8. Динамика уровня IL-4 у детей на разных схемах терапии**

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$  — достоверность разницы между показателями и референтным значением; основная группа — базовая терапия + Инфлюцид; контрольная группа — базовая терапия.



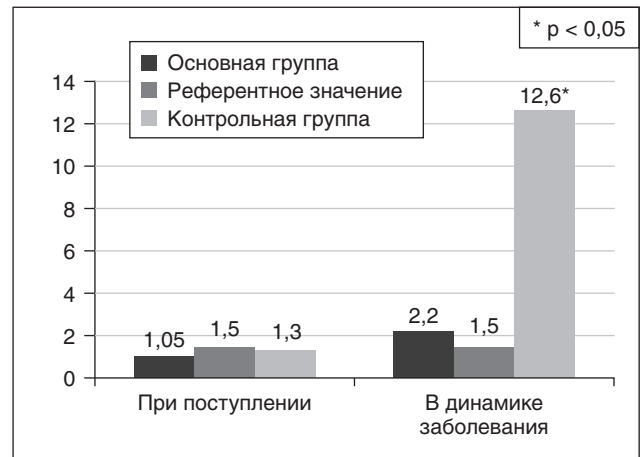
**Рисунок 9. Динамика уровня IL-10 у детей на разных схемах терапии**

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$  — достоверность разницы между показателями и референтным значением; основная группа — базовая терапия + Инфлюцид; контрольная группа — базовая терапия.



**Рисунок 10. Динамика уровня ИЛ-2 у детей на разных схемах терапии**

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$  — достоверность разницы между показателями; основная группа — базовая терапия + Инфлюцид; контрольная группа — базовая терапия.



**Рисунок 11. Динамика уровня ФНО-α у детей на разных схемах терапии**

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$  — достоверность разницы между показателями; основная группа — базовая терапия + Инфлюцид; контрольная группа — базовая терапия.

( $p < 0,05$ ) (рис. 10).

Показатель ФНО-α, который был на уровне референтных значений при поступлении в стационар, после проведенной терапии у детей 1-й группы (основной) оставался в пределах референтных значений ( $p > 0,05$ ), а у детей 2-й группы (контрольной) повысился в 8 раз после лечения по сравнению с референтным значением и его уровнем при поступлении ( $p < 0,05$ ) (рис. 11).

В связи с тем, что в доступной нам литературе встречаются лишь единичные работы по изучению интерферонотенеза и цитокинопродукции при кори и полученные в них данные разноречивы, наши исследования требуют продолжения изучения интерферонового и цитокинового профиля при кори у детей в зависимости от степени тяжести, развития осложнений, характера осложнений и возраста пациентов для выработки персонализированной схемы терапии кори у детей с включением Инфлюцида.

## Выводы

1. В остром периоде кори у детей отмечена индукция системы интерферона.
2. Среди детей, больных корью, в остром периоде болезни имело место повышение уровня ИФН-γ в сыворотке крови у всех 100 % больных, повышение уровня ИФН-α — у 66,7 %, в пределах контрольных значений — у 33,3 %.
3. При кори у детей в остром периоде болезни имеет место выраженный дисбаланс со стороны основных цитокинов.
4. При кори у детей в первом исследовании зарегистрировано снижение уровня ИЛ-2 в 3,9 раза, тенденция к снижению уровня ФНО-α, повышение ИЛ-4 в 3,0 раза, ИЛ-10 — в 3,3 раза.
5. В динамике заболевания отмечено повышение

уровня всех изучаемых цитокинов: ИЛ-2 — в 1,5 раза, ФНО-α — в 8,4 раза, ИЛ-4 — в 4,8 раза, ИЛ-10 — в 5,8 раза.

6. Включение Инфлюцида в комплекс лечения кори у детей способствует более быстрой инволюции основных симптомов заболевания.

7. Инфлюцид обладает интерферомодулирующим действием, нормализуя исходно измененный его уровень при кори у детей.

8. Инфлюцид влияет на цитокинопродукцию, регулирует выработку основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при кори у детей.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## References

1. *Інфекційні хвороби в дітей. За ред. професора С.О. Крамарьова і професора О.Б. Надраги. К.: Медицина, 2010. 392 с.*
2. Бектимиров Т.А. Стратегия ВОЗ по глобальной ликвидации кори. *Вакцинация. 2002. № 5 (23). С. 4-5.*
3. Чудна Л.М. Епідемічна ситуація з кору в Україні за 2002–2006 рр. *Вчення Л.В. Громашевського в сучасних умовах боротьби з інфекційними хворобами: матеріали доповідей наук.-практ. конф. К., 2006. С. 133-138.*
4. Мойсеева А.В., Васильева В.А., Кондрашова Н.С., Новик Л.В. Корова інфекція і її профілактика на сучасному етапі. *Перинатологія і педіатрія. 2009. № 4. С. 68-71.*
5. Громашевский Л.В. Особенности эпидемиологии «детских» инфекций. *Детские инфекции. Киев: Здоровье, 1958. С. 5-27.*
6. Малий В.П. Сучасні проблеми кору: клінічна картина, діагностика та лікування. *Клінічна імунологія. Аллергологія. Інфектологія. 2012. № 1–2. С. 10-17.*
7. *Дополнительная информация по безопасности вакцин. Департамент вакцин и биологических препаратов. Женева: ВОЗ, 2008.*

8. Formi A.L., Schluger N.W., Roberts R.S. Severe measles pneumonitis in adults: evaluation clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin. *Clin. Infect. Dis.* 1994. № 19. P. 454-462.

9. Мойсеева Г.В. Вплив імунопрофілактики на епідемічний процес кору. *Здоров'я ребенка.* 2010. № 3. С. 89-92.

10. Айдаралієва Ч.Х. Перспективи елімінації кору в Україні. *СЕС.* 2005. С. 56.

11. Чуклин С.Н., Переяслов А.А. *Интерлейкины.* Львов: Лига-Пресс, 2005. 481 с.

12. Фролов В.М., Лоскутова И.В. Эффективность нуклеиновой кислоты при иммунокоррекции ветряной оспы. *Украинский медицинский альманах.* 2008. № 4. С. 170-174.

13. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледошук Б.О., Лехан В.М., Огнев В.А., Литвинова Л.О., Максименко О.П., Тонковид О.Б. / За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України, професора В.Ф. Москаленка. *Біостатистика.* К.: Книга плюс, 2009. 184 с. <http://www.drlz.com.ua>

14. Инструкция по применению Инфлюцида. <http://www.drlz.com.ua>.

Получено/Received 02.07.2019

Рецензировано/Revised 22.07.2019

Принято в печать/Accepted 03.08.2019 ■

Крамарьов С.О.<sup>1</sup>, Виговська О.В.<sup>1</sup>, Шпак І.В.<sup>1</sup>, Воронов О.О.<sup>1</sup>, Дорошенко В.О.<sup>1</sup>, Весна В.Н.<sup>1</sup>, Мельников О.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup> ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ, Україна

### Стан деяких цитокінів при кору в дітей

**Резюме.** За даними Центру громадського здоров'я України, з початку року (з 28 грудня 2018 р. до 27 червня 2019 р.) на кір захворіли 55 300 людей, із них 25 987 дорослих і 29 313 дітей, а від ускладнень кору померли 18 людей. Протягом спалаху, з літа 2017 року, на кір захворіли більше 110 тис. людей, 39 з яких померли. При кору показане симптоматичне і підтримуюче лікування. **Мета:** виявити особливості цитокінового статусу в дітей, хворих на кір, та провести корекцію комплексним гомеопатичним препаратом Інфлюцид. **Матеріали та методи.** Проведено спостереження за 97 дітьми віком від 3 тижнів до 18 років, які хворіли на кір та знаходились на стаціонарному лікуванні. У дітей, хворих на кір,

на початку захворювання та в динаміці виявлялись виражені зміни цитокінового статусу, які проявлялися дисбалансом прозапальних і протизапальних цитокінів, що свідчило про напруження противірусного захисту при кору. Лікування хворих здійснювалось згідно з локальними протоколами. Діти основної групи (n = 45) з першого дня стаціонарного лікування крім базової терапії отримували Інфлюцид. У результаті застосування даного препарату відмічено скорочення тривалості лихоманки — на 2,8 дня, катарального синдрому — на 5,4 дня, а також нормалізація цитокінового статусу.

**Ключові слова:** кір; цитокіни; діти; Інфлюцид

S.O. Kramarov<sup>1</sup>, O.V. Vigovskaya<sup>1</sup>, I.V. Shpak<sup>1</sup>, A.A. Voronov<sup>1</sup>, V.A. Doroshenko<sup>1</sup>, V.N. Vesna<sup>1</sup>, O.F. Melnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> State Institution "O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### The state of some cytokines in measles in children

**Abstract.** According to the Public Health Center of Ukraine, from the beginning of the year (from December 28, 2018, to June 27, 2019), 55,300 people had measles, including 25,987 adults and 29,313 children, and 18 persons died from complications of measles. During the outbreak since summer 2017, more than 110 thousand people were ill with measles, 39 of whom died. Symptomatic and supportive treatment of measles is required. The purpose of the research is to reveal the peculiarities of cytokine status in children with measles and to make the correction with a combined homeopathic drug Influcid. **Materials and methods.** Surveillance was carried out for 97 children aged from 3 weeks to 18 years who suffered from measles and

underwent inpatient treatment. In children with measles at the onset of the disease and in the dynamics, changes of the cytokine profile were marked. They manifested themselves in an imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines that indicated antiviral defense tension in measles. Treatment of patients was carried out according to local protocols. Children of the study group (n = 45) received Influcid from the first day of inpatient treatment in addition to standard therapy. As a result of the drug use, there was a reduction in the duration of fever by 2.8 days and catarrhal syndrome — by 5.4 days, as well as the normalization of cytokine status.

**Keywords:** measles; cytokines; children; Influcid