

DOI 10.11603/1681-2727.2026.3.16753
УДК 616.915-053.8-085.37:547.969.32"2025/2026"

Ольга Матвіюк, Олександра Пришляк

Клінічні результати та механізми додаткової терапії рибонуклеїною кислотою дорослих хворих на кір у період підвищеної захворюваності 2025–2026 років

Івано-Франківський національний медичний університет

Мета роботи – оцінити клінічні результати додаткового застосування рибонуклеїнової кислоти у дорослих пацієнтів із кором і дослідити їх зв'язок із динамікою показників окисної модифікації білків, глутатіонзалежного антиоксидантного захисту та цитокінової відповіді.

Пацієнти і методи. В однокентрове проспективне відкрите рандомізоване порівняльне дослідження включено 80 дорослих пацієнтів із лабораторно підтвердженим середньотяжким або тяжким кором, розподілених на дві групи по 40 осіб. Основна група додатково до підтримувальної терапії отримувала рибонуклеїнову кислоту по 500 мг тричі на добу протягом 6 днів. Оцінювали клінічні результати, показники окисної модифікації білків (ОМБ), активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази (GR), рівні IL-1 β та IL-10.

Результати. Додаткове застосування рибонуклеїнової кислоти асоціювалося з меншою тривалістю гарячкового періоду після початку лікування – 2 [2–3] проти 4 [4–5] діб ($p < 0,001$) – та коротшою тривалістю госпіталізації – 7 [7–8] проти 9 [8–11] діб ($p < 0,001$). Після корекції на вік, вакцинний статус, ступінь тяжкості кору, наявність пневмонії при включенні та термін від появи висипу до включення скоригована середня різниця становила –1,61 доби (95 % CI –1,94 до –1,28; $p < 0,001$) для тривалості гарячки та –2,08 доби (95 % CI –3,11 до –1,04; $p < 0,001$) для тривалості госпіталізації. В основній групі спостерігалось значніше зниження ОМБ356, ОМБ370 та ОМБ430 і підвищення активності GR. До 6-ї доби лікування рівень IL-10 в основній групі повертався до значень, близьких до початкових, тоді як у групі порівняння залишався підвищеним ($p_{\text{Holm}} < 0,001$).

Висновки. Додаткове застосування рибонуклеїнової кислоти у дорослих пацієнтів із кором асоціюва-

лося зі сприятливішою клінічною динамікою та значнішими змінами окремих показників окисної модифікації білків, глутатіонзалежного антиоксидантного захисту й цитокінової відповіді.

Ключові слова: кір, ускладнення, діагностика, лікування, рибонуклеїнова кислота, гематологічні індекси, прогноз, предиктори тяжкого ступеня.

Після майже двох десятиліть поступового наближення до елімінації кору світ знову зіткнувся зі значним зростанням захворюваності. Широке впровадження планової імунізації свого часу забезпечило суттєве зниження захворюваності та смертності, однак останніми роками ця тенденція змінилася. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2024 р. у світі було зареєстровано понад 359 тис. випадків кору, тоді як у Європейському регіоні – понад 127 тис.; це був найвищий показник за останні 25 років. Більше половини хворих потребували госпіталізації, а зареєстровані летальні випадки вкотре підтвердили, що кір не можна вважати «легкою» дитячою інфекцією навіть за умов сучасної медицини [1–3].

Причинами сучасного відновлення циркуляції вірусу кору вважають накопичення сприйнятливих населення внаслідок недостатнього охоплення вакцинацією, порушення програм рутинної імунізації під час пандемії COVID-19, активні міграційні процеси та формування локальних осередків із низьким рівнем колективного імунітету [1–5]. Водночас сучасні молекулярно-епідеміологічні дослідження свідчать, що основним чинником повторного виникнення великих епідемічних спалахів є не зміни біологічних властивостей вірусу, а збільшення частки осіб без достатнього захисного імунітету [4–6].

Україна залишається однією з країн Європейського регіону, де кір характеризується циклічними підйомами захворюваності. Після відносного епідемічного благополуччя у 2023 р. вже у 2024–2025 рр. відзначено стрімке збільшення кількості лабораторно підтверджених



випадків, що збіглося із загальноєвропейською тенденцією до відновлення циркуляції вірусу [2, 7, 8]. До факторів, які сприяли погіршенню епідемічної ситуації в Україні, належать недостатнє охоплення вакцинацією окремих вікових когорт, порушення календаря профілактичних щеплень у попередні роки, активні міграційні процеси та негативний вплив повномасштабної війни на систему охорони здоров'я, зокрема на доступність профілактичних програм та епідеміологічний нагляд [2, 7].

Особливе занепокоєння викликає зміщення захворюваності у бік старших вікових груп. Якщо раніше кір традиційно розглядався як дитяча інфекція, то нині дедалі частіше хворіють підлітки й дорослі, серед яких значну частку становлять особи з невідомим або негативним вакцинним анамнезом [5, 9]. Перебіг кору у дорослих характеризується яскравішим синдромом інтоксикації, частішим розвитком пневмонії, гепатиту та неврологічних ускладнень, довшим періодом госпіталізації та більшою потребою у стаціонарному лікуванні порівняно з дітьми [4, 9, 10]. Аналіз особливостей перебігу кору серед дорослого населення Івано-Франківської області, здійснений нашою дослідницькою групою під час спалаху 2017–2019 років, підтвердив високу частоту ускладнених форм захворювання та засвідчив необхідність детальнішого вивчення чинників, що визначають ступінь його тяжкості [11].

Сучасні уявлення про патогенез кору значно виходять за межі концепції прямої цитопатичної дії вірусу. Показано, що вірус кору спричиняє глибоку перебудову імунної системи, що супроводжується тимчасовою імунною супресією, феноменом «імунної амнезії», дисбалансом прозапальних і протизапальних цитокінів, активацією окисного стресу та розвитком ендогенної інтоксикації [4, 6, 12]. Сукупність цих процесів може бути пов'язана з тяжчим перебігом захворювання, розвитком ускладнень і тривалішим відновленням після перенесеної інфекції [4, 12].

Здійснені нами дослідження підтверджують важливість комплексної оцінки патогенетичних механізмів кору у дорослих. Зокрема, було встановлено, що зі зростанням тяжкості захворювання відбуваються суттєві зміни інтегральних гематологічних індексів, які відображають активність системної запальної відповіді та ендогенної інтоксикації [13]. У подальшому нами показано, що тяжкий ступінь кору супроводжується розвитком окисного стресу, зниженням активності ферментів глутатіонової системи, а також дефіцитом цинку та селену; зазначені порушення були суттєвішими у невакцинованих пацієнтів [14]. Отримані результати свідчать, що стандартні клініко-лабораторні показники не повною мірою відображають глибину патогенетичних змін під час гострої інфекції та обґрунтовують доцільність розширення ла-

бораторного моніторингу за рахунок додаткових маркерів.

Незважаючи на значний прогрес у профілактиці кору, специфічна етіотропна терапія захворювання досі не розроблена. Згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями, лікування залишається переважно підтримувальним і спрямоване на корекцію водно-електролітних порушень, симптоматичну терапію, своєчасне лікування бактерійних ускладнень та застосування вітаміну А у визначених категорій пацієнтів [1, 15]. Водночас накопичення даних щодо ролі системного запалення, окисного стресу та імунної дисрегуляції створює підґрунтя для вивчення патогенетично обґрунтованих лікувальних підходів. У попередньому дослідженні нашої групи було продемонстровано позитивні клініко-лабораторні зміни при застосуванні препарату рибонуклеїнової кислоти у складі комплексної терапії кору у дорослих, однак ці результати потребують подальшої перевірки на ширшому клінічному матеріалі із застосуванням сучасних методів лабораторного моніторингу [16]. Водночас сучасні огляди підкреслюють, що пошук нових терапевтичних підходів залишається актуальним, оскільки системна імунна дисрегуляція та окисний стрес можуть відігравати роль у формуванні тяжкого ступеня недуги [17].

Зростання захворюваності на кір серед дорослих, значна частота ускладненого перебігу та відсутність специфічної етіотропної терапії зумовлюють потребу в пошуку додаткових підходів до лікування. Особливий інтерес становлять патогенетично орієнтовані стратегії, що враховують роль системного запалення, окисного стресу та порушень антиоксидантного захисту.

Мета роботи – оцінити клінічні результати додаткового застосування рибонуклеїнової кислоти у дорослих пацієнтів із кором у період підвищеної захворюваності 2025–2026 рр. та дослідити їх зв'язок із динамікою показників окисної модифікації білків, глутатіонзалежного антиоксидантного захисту та цитокінової відповіді.

Пацієнти і методи

Здійснено одноцентрове проспективне відкрите рандомізоване порівняльне дослідження за участю 80 дорослих пацієнтів із лабораторно підтвердженим кором, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП «Центр інфекційних захворювань» Івано-Франківської обласної ради (Івано-Франківськ, Україна). До дослідження включали пацієнтів із середньотяжким або тяжким ступенем кору, госпіталізованих у ранній період захворювання.

Критеріями включення були: вік ≥ 18 років; клінічно типовий перебіг кору з подальшим лабораторним підтвердженням шляхом визначення специфічних IgM на 7-у добу від появи висипу; госпіталізація на 3–5-ту добу від початку

захворювання; середньотяжкий або тяжкий ступінь недуги; письмова інформована згода на участь у дослідженні. На момент включення реєстрували добу захворювання та добу від появи висипу. До дослідження не включали пацієнтів із легким ступенем кору, іншою гострою інфекцією, здатною впливати на оцінювані клініко-лабораторні показники, а також пацієнтів, які не відповідали встановленим часовим критеріям включення. Після перевірки відповідності критеріям включення та отримання письмової інформованої згоди пацієнтів розподіляли у співвідношенні 1:1 до однієї з двох груп лікування. Послідовність розподілу формували за допомогою генератора випадкових чисел із використанням функції RAND програмного забезпечення Microsoft Excel. Дослідження мало відкритий дизайн; засліплення пацієнтів і лікарів щодо призначеного лікування не здійснювали.

Пацієнтів розподілили на дві групи по 40 осіб. Особи групи порівняння отримували стандартну підтримувальну терапію, яка включала регідраційні, жарознижувальні та симптоматичні засоби відповідно до клінічних потреб. Антибактерійні препарати призначали за наявності клінічних та/або лабораторно-інструментальних ознак бактерійних ускладнень. Пацієнти основної групи додатково до стандартної підтримувальної терапії отримували препарат рибонуклеїнової кислоти нуклекс® (капсули 250 мг; ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна) перорально по 500 мг тричі на добу (загальна добова доза 1500 мг) протягом 6 послідовних днів. Нуклекс® (рибонуклеїнова кислота) – зареєстрований в Україні лікарський засіб (реєстраційне посвідчення UA/5066/01/02) із заявленими протівірусними, імуномодулювальними, протизапальними та антиоксидантними властивостями. Його фармакодинамічні ефекти, зокрема, пов'язують із модуляцією вродженої імунної відповіді та клітинних окисно-відновних процесів [18, 19]. З огляду на роль імунозапальних порушень та окисного стресу в патогенезі кору ці властивості стали патогенетичним обґрунтуванням для дослідження препарату як компонента комплексної терапії. Лікування препаратом рибонуклеїнової кислоти розпочинали протягом перших 24 год після госпіталізації та включення пацієнта в дослідження. Подальшого підтримувального етапу терапії препаратом рибонуклеїнової кислоти після завершення шестиденного курсу в межах дослідження не здійснювали. Принципи призначення іншої підтримувальної та антибактерійної терапії були однаковими в обох групах.

Клінічно обстежували пацієнтів за єдиним протоколом. На момент включення в дослідження реєстрували добу захворювання, добу від появи висипу, температуру тіла, периферичну сатурацію киснем (SpO_2), ступінь тяжкості кору та наявність ускладнень. Упродовж стаціонарного лікування оцінювали температуру тіла, загальний стан та основні клінічні прояви. Діагноз кору встановлювали на підставі характерної клінічної картини та лабораторного

підтвердження шляхом виявлення специфічних IgM до вірусу кору методом ELISA. Для стандартизації часу серологічного дослідження забір крові здійснювали на 7-у добу від появи висипу незалежно від дня госпіталізації.

Усі клінічні та лабораторні дані отримували з медичних карт стаціонарних хворих (форма №003/о), результатів лабораторних досліджень та індивідуальних реєстраційних форм дослідження з подальшим внесенням до електронної бази даних для статистичного аналізу. Загальний аналіз периферичної крові з визначенням кількості лейкоцитів та лейкоцитарної формули робили при включенні та в контрольні терміни дослідження. Для оцінювання лабораторної динаміки в межах цього дослідження аналізували кількість лейкоцитів і відносний вміст лімфоцитів.

Інтенсивність окисної модифікації білків оцінювали спектрофотометричним методом за вмістом карбонільних похідних білків після їх взаємодії з 2,4-динітрофенілгідрaziном. Оптичну густину визначали при довжинах хвиль 356, 370, 430 та 530 нм. Дослідження здійснювали при включенні, на 3-ю та 6-ту добу лікування для оцінювання динаміки показників окисного пошкодження білків. Активність ферментів глутатіонової антиоксидантної системи визначали спектрофотометричними методами при госпіталізації до початку терапії, на 3-ю та 6-ту добу лікування. Активність глутатіонредуктази (GR) оцінювали за швидкістю окиснення NADPH при довжині хвилі 340 нм та виражали в нмоль/(хв×мг білка). Активність глутатіонпероксидази (GPx) визначали за швидкістю окиснення відновленого глутатіону з реєстрацією зміни оптичної густини при довжині хвилі 270 нм та виражали в мкмоль/(хв×мг білка).

Концентрації інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) та інтерлейкіну-10 (IL-10) визначали у сироватці крові при госпіталізації, на 3-ю та 6-ту добу стаціонарного лікування методом кількісного твердофазного «сендвіч»-імуноферментного аналізу (sandwich ELISA). Використовували комерційні набори FineTest® Human IL-1 β ELISA Kit (Cat. No. EH0185) та FineTest® Human IL-10 ELISA Kit (Cat. No. EH0173) (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., Wuhan, Китай) відповідно до інструкцій виробника. Оптичну густину вимірювали при довжині хвилі 450 нм, концентрації цитокінів визначали за калібрувальними кривими та виражали в пг/мл. Концентрацію специфічних IgM-антитіл до вірусу кору визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) у сироватці крові, отриманій на 7-у добу від появи висипу. Дослідження виконували із застосуванням комерційних тест-систем відповідно до інструкції виробника. Реакцію проводили у 96-лункових планшетах із сорбованими антигенами вірусу кору. Оптичну густину вимірювали при довжині хвилі 450/620 нм за допомогою мікропланшетного фотометра ER-500 (SINNOWA Medical Science & Technology Co., Китай), автоматично промивали планшети на станції SINNOWA W600 (SINNOWA Medical Science & Technology Co., Китай). Концентрацію

специфічних IgM визначали відповідно до калібрувальних характеристик тест-системи та виражали в міжнародних одиницях на мілілітр (IU/mL).

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням IBM SPSS Statistics 28.0 та Microsoft Excel. Характер розподілу кількісних показників оцінювали за критерієм Шапіро–Вілکا. Дані з нормальним розподілом представляли як середнє значення та стандартне відхилення ($M \pm SD$), дані з ненормальним розподілом – як медіану та міжквартильний інтервал ($Me [Q1–Q3]$), категоріальні показники – як n (%). Для порівняння незалежних вибірок застосовували t -критерій Стьюдента або U -критерій Манна–Вітні залежно від особливостей розподілу даних; категоріальні показники порівнювали за критерієм χ^2 Пірсона або точним критерієм Фішера. Для оцінювання динаміки лабораторних показників розраховували індивідуальні зміни від початкового рівня до 3-ї ($\Delta 0–3$) та 6-ї ($\Delta 0–6$) доби лікування з подальшим міжгруповим порівнянням. Для контролю множинних порівнянь у межах взаємопов'язаних груп лабораторних показників застосовували поправку Holm. Усі статистичні тести були двобічними; статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$, а за множинних порівнянь – при скоригованому $p < 0,05$. Для оцінювання зв'язку схеми лікування з тривалістю гарячкового періоду після початку стаціонарного лікування та тривалістю госпіталізації застосовували багатофакторну лінійну регресію з корекцією на вік, вакцинний статус, ступінь тяжкості кору, наявність пневмонії при включенні та термін від появи висипу до включення; результати представляли як скориговану середню різницю (*adjusted mean difference*, aMD) із 95 % довірчим інтервалом.

Дослідження виконували відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, вимог ICH GCP і чинних нормативних документів МОЗ України. Протокол дослідження схвалений Комісією з питань біоетики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол №111/19 від 19.11.2019). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати досліджень та їх обговорення

До дослідження було включено 80 дорослих пацієнтів із лабораторно підтвердженим кором, яких рандомізували у дві групи по 40 осіб залежно від схеми лікування. Пацієнти основної групи отримували нуклекс® у поєднанні зі стандартною підтримувальною терапією, тоді як пацієнти групи порівняння – лише стандартну підтримувальну терапію. Вік пацієнтів основної групи становив ($28,28 \pm 9,03$) року (медіана 27 [19,75–34,0] року), у групі порівняння – ($29,90 \pm 11,82$) року (медіана 24 [20,0–38,5] року). Вакцинованими проти кору були 17 (42,5 %) пацієнтів основної групи та 23 (57,5 %) особи

групи порівняння. Представників обох груп включали в дослідження на подібних термінах від початку захворювання: середня доба хвороби на момент включення становила ($4,48 \pm 0,72$) доби в основній групі та ($4,48 \pm 0,78$) доби у групі порівняння; медіана в обох групах становила 5 [4–5] діб. Від появи висипу до включення минуло відповідно ($2,03 \pm 0,83$) та ($2,45 \pm 0,96$) доби. Початкова температура тіла також була подібною і становила відповідно $38,69 \pm 0,60$ °C та $38,85 \pm 0,88$ °C. Медіана SpO_2 при включенні становила 97 [97–98] % в основній групі та 97 [96,75–98] % у групі порівняння. Тяжкий ступінь кору встановили у 8 (20,0 %) та 11 (27,5 %) пацієнтів відповідно.

Водночас між групами спостерігалася істотна відмінність у структурі респіраторних ускладнень, наявних під час первинного клініко-інструментального обстеження. Пневмонію діагностовано у 4 (10,0 %) пацієнтів основної групи та у 19 (47,5 %) представників групи порівняння, тоді як бронхіт – відповідно у 27 (67,5 %) та 17 (42,5 %) хворих. Кисневої терапії потребували 4 (10,0 %) пацієнти основної групи та 6 (15,0 %) осіб групи порівняння; антибактерійну терапію отримували відповідно 27 (67,5 %) та 33 (82,5 %) пацієнти (табл. 1).

Клінічні результати відрізнялися залежно від застосованої схеми лікування (табл. 2). Тривалість гарячкового періоду після початку стаціонарного лікування в основній групі становила 2 [2–3] доби порівняно з 4 [4–5] добами у групі порівняння ($p < 0,001$). Середня різниця між групами становила 1,80 доби (95 % CI –2,11 до –1,49), що відповідало швидшій нормалізації температури тіла у пацієнтів, які додатково отримували рибонуклеїнову кислоту. Загальна тривалість гарячкового періоду також була меншою в основній групі – 5,5 [5–6] проти 7 [6,75–8] діб у групі порівняння ($p < 0,001$). Середня міжгрупова різниця становила –1,80 доби (95 % CI –2,25 до –1,35). Тривалість стаціонарного лікування становила 7 [7–8] діб в основній групі та 9 [8–11] діб у групі порівняння ($p < 0,001$). Середня тривалість госпіталізації становила відповідно ($7,10 \pm 0,90$) та ($9,78 \pm 2,85$) доби, а середня міжгрупова різниця – –2,68 доби (95 % CI –3,63 до –1,72). Потреба в додатковій кисневій терапії виникла у 4 (10,0 %) пацієнтів основної групи та 6 (15,0 %) пацієнтів групи порівняння; статистично значущої міжгрупової різниці не встановлено ($p = 0,737$). Серед пацієнтів, які отримували кисневу терапію, її медіанна тривалість становила відповідно 2,5 [2–3,25] та 6,5 [5,25–7,75] доби. Антибактерійну терапію отримували 27 (67,5 %) осіб основної групи та 33 (82,5 %) представники групи порівняння ($p = 0,196$). Серед пацієнтів, які отримували антибактерійні препарати, медіанна тривалість терапії становила відповідно 6 [5–7] та 8 [5–10] діб.

Таблиця 1

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів із кором залежно від схеми лікування

Показник	Стандартна терапія + рибонуклеїнова кислота (основна група, n=40)	Стандартна терапія (група порівняння, n=40)
Вік, роки, Me [Q1–Q3]	27 [19,75–34,0]	24 [20,0–38,5]
Вік, роки, M±SD	28,28±9,03	29,90±11,82
Вакциновані, n (%)	17 (42,5)	23 (57,5)
Невакциновані, n (%)	23 (57,5)	17 (42,5)
День захворювання при включенні, Me [Q1–Q3]	5 [4–5]	5 [4–5]
День захворювання при включенні, M±SD	4,48±0,72	4,48±0,78
День від появи висипу при включенні, Me [Q1–Q3]	2 [1–2,25]	2 [2–3]
День від появи висипу при включенні, M±SD	2,03±0,83	2,45±0,96
Температура тіла при включенні, °C, M±SD	38,69±0,60	38,85±0,88
SpO ₂ при включенні, %, Me [Q1–Q3]	97 [97–98]	97 [96,75–98]
SpO ₂ при включенні, %, діапазон	94–98	88–98
Середній ступінь, n (%)	32 (80,0)	29 (72,5)
Тяжкий ступінь, n (%)	8 (20,0)	11 (27,5)
Пневмонія, n (%)	4 (10,0)	19 (47,5)
Бронхіт, n (%)	27 (67,5)	17 (42,5)
Киснева терапія, n (%)	4 (10,0)	6 (15,0)
Антибактерійна терапія, n (%)	27 (67,5)	33 (82,5)

Таблиця 2

Клінічні результати лікування дорослих пацієнтів із кором

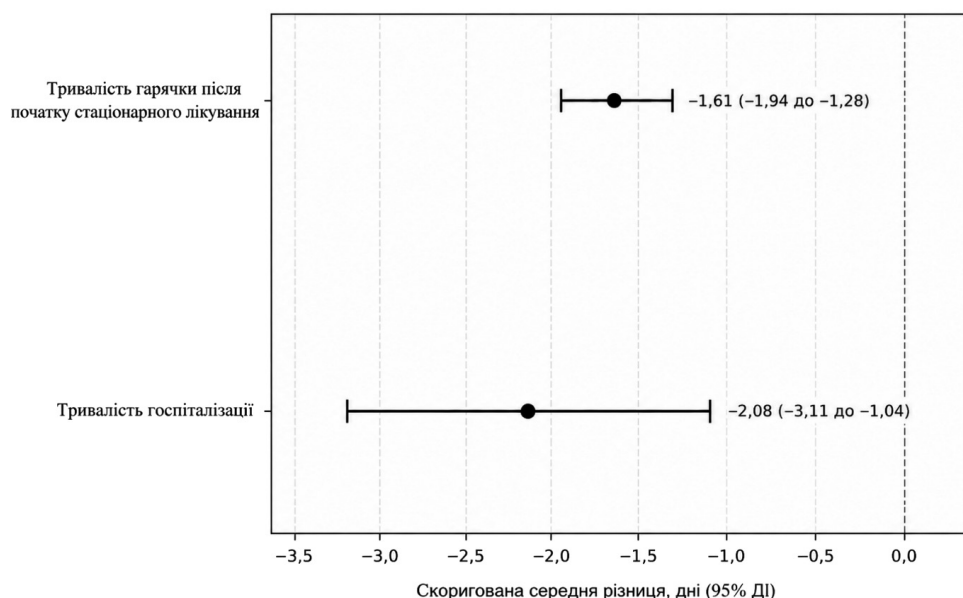
Показник	Основна група, n=40	Група порівняння, n=40	Оцінка ефекту / p
Тривалість гарячки після початку стаціонарного лікування, діб, Me [Q1–Q3]	2 [2–3]	4 [4–5]	p<0,001
Тривалість гарячки після початку лікування, діб, M±SD	2,48±0,55	4,28±0,82	MD –1,80 (95 % CI –2,11...–1,49)
Загальна тривалість гарячкового періоду, діб, Me [Q1–Q3]	5,5 [5–6]	7 [6,75–8]	p<0,001
Загальна тривалість гарячкового періоду, діб, M±SD	5,58±0,84	7,38±1,17	MD –1,80 (95 % CI –2,25...–1,35)
Тривалість госпіталізації, діб, Me [Q1–Q3]	7 [7–8]	9 [8–11]	p<0,001
Тривалість госпіталізації, діб, M±SD	7,10±0,90	9,78±2,85	MD –2,68 (95 % CI –3,63...–1,72)
Потреба в кисневій терапії, n (%)	4 (10,0)	6 (15,0)	p=0,737
Тривалість кисневої терапії серед пацієнтів, які її отримували, діб, Me [Q1–Q3]	2,5 [2–3,25], n=4	6,5 [5,25–7,75], n=6	0,018†
Антибактерійна терапія, n (%)	27 (67,5)	33 (82,5)	p=0,196
Тривалість антибактерійної терапії серед пацієнтів, які її отримували, діб, Me [Q1–Q3]	6 [5–7], n=27	8 [5–10], n=33	p<0,001†

Примітки: M±SD – середнє±стандартне відхилення; Me [Q1–Q3] – медіана та міжквартильний інтервал; MD – середня різниця; ДІ – довірчий інтервал. Для неперервних показників із ненормальним розподілом міжгрупове порівняння виконували тестом Манна–Вітні; категоріальних – точним критерієм Фішера. † Пошуковий аналіз: аналіз здійснено у підгрупі пацієнтів, які отримували відповідну терапію; результати мають пошуковий характер і не розглядалися як підтверджувальні докази ефекту досліджуваного лікування.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Після корекції на вік, вакцинний статус, ступінь тяжкості кору, наявність пневмонії при включенні та термін від появи висипу до включення міжгрупові відмінності основних клінічних показників зберігалися. Додавання рибонуклеїнової кислоти до стандартної підтримувальної терапії було асоційоване зі скороченням тривалості

гарячкового періоду після початку стаціонарного лікування в середньому на 1,61 доби (aMD $-1,61$; 95 % CI $-1,94$ до $-1,28$; $p < 0,001$) та тривалості госпіталізації на 2,08 доби (aMD $-2,08$; 95 % CI $-3,11$ до $-1,04$; $p < 0,001$) (мал. 1).



Мал. 1. Скориговані міжгрупові відмінності тривалості гарячки після початку стаціонарного лікування та тривалості госпіталізації.

Примітка. Точки відображають скориговані середні різниці між основною групою та групою порівняння, горизонтальні лінії – 95 % довірчі інтервали. Вертикальна пунктирна лінія відповідає нульовій міжгруповій різниці. Від'ємні значення свідчать про меншу тривалість відповідного клінічного показника в основній групі.

Аналіз динаміки показників окисної модифікації білків продемонстрував їх поступове зниження впродовж лікування в обох досліджуваних групах. Водночас для окремих показників ступінь цих змін відрізнявся залежно від застосованої схеми лікування (табл. 3).

Для ОМБ356 в основній групі медіана показника знизилася з 1,256 [1,158–1,393] при включенні до 1,112 [1,033–1,252] на 3-ю та 0,945 [0,866–1,105] на 6-ту добу лікування. У групі порівняння відповідні значення становили 1,216 [1,062–1,358], 1,118 [0,920–1,270] та 0,948 [0,845–1,090]. Величина зниження ОМБ356 була більшою в основній групі як у ранній період ($\Delta 0-3$: $-0,120$ [$-0,151 \dots -0,096$] проти $-0,082$ [$-0,139 \dots -0,051$]; $p_{\text{Holm}}=0,0098$), так і до 6-ї доби лікування ($\Delta 0-6$: $-0,289$ [$-0,334 \dots -0,244$] проти $-0,224$ [$-0,261 \dots -0,182$]; $p_{\text{Holm}}=0,0051$).

Подібна, але значніша міжгрупова відмінність спостерігалася для ОМБ370. До 3-ї доби медіана індивідуальної зміни становила $-0,149$ [$-0,178 \dots -0,108$] в осно-

вній групі порівняно з $-0,081$ [$-0,101 \dots -0,058$] у групі порівняння, а до 6-ї доби – відповідно $-0,267$ [$-0,319 \dots -0,213$] та $-0,185$ [$-0,216 \dots -0,152$]. В обох випадках міжгрупові відмінності залишалися статистично значущими після корекції p_{Holm} ($p_{\text{Holm}} < 0,001$).

Найзначнішу різницю динаміки встановлено для ОМБ430. Упродовж перших трьох діб зниження показника в основній групі становило $-0,088$ [$-0,105 \dots -0,068$] порівняно з $-0,058$ [$-0,070 \dots -0,048$] у групі порівняння ($p_{\text{Holm}} < 0,001$). До 6-ї доби різниця стала помітнішою: $\Delta 0-6$ становила $-0,200$ [$-0,224 \dots -0,169$] та $-0,120$ [$-0,147 \dots -0,108$] відповідно ($p_{\text{Holm}} < 0,001$).

На відміну від зазначених показників, для ОМБ530 статистично значущої різниці між групами за величиною змін не встановлено. До 3-ї доби $\Delta 0-3$ становила $-0,032$ [$-0,048 \dots -0,028$] в основній групі та $-0,040$ [$-0,049 \dots -0,031$] у групі порівняння ($p_{\text{Holm}}=0,240$), а до 6-ї доби – $-0,072$ [$-0,100 \dots -0,062$] та $-0,067$ [$-0,105 \dots -0,051$] відповідно ($p_{\text{Holm}}=0,240$).

Таблиця 3

Динаміка показників окисної модифікації білків у дорослих пацієнтів із кором залежно від схеми лікування

Показник	Часова точка / зміна	Основна група (n=40), Me [Q1–Q3]	Група порівняння (n=40), Me [Q1–Q3]	p	p(Holm)
ОМБ356	До лікування	1,256 [1,158–1,393]	1,216 [1,062–1,358]	–	–
	3-тя доба	1,112 [1,033–1,252]	1,118 [0,920–1,270]	–	–
	6-та доба	0,945 [0,866–1,105]	0,948 [0,845–1,090]	–	–
	$\Delta 0-3$	-0,120 [-0,151...-0,096]	-0,082 [-0,139...-0,051]	0,0033	0,0098
	$\Delta 0-6$	-0,289 [-0,334...-0,244]	-0,224 [-0,261...-0,182]	0,0013	0,0051
ОМБ370	До лікування	1,064 [0,925–1,138]	1,018 [0,848–1,169]	–	–
	3-тя доба	0,893 [0,816–0,957]	0,957 [0,758–1,077]	–	–
	6-та доба	0,785 [0,710–0,849]	0,865 [0,685–0,954]	–	–
	$\Delta 0-3$	-0,149 [-0,178...-0,108]	-0,081 [-0,101...-0,058]	<0,001	<0,001
	$\Delta 0-6$	-0,267 [-0,319...-0,213]	-0,185 [-0,216...-0,152]	<0,001	<0,001
ОМБ430	До лікування	0,603 [0,487–0,706]	0,522 [0,414–0,653]	–	–
	3-тя доба	0,487 [0,382–0,615]	0,468 [0,361–0,596]	–	–
	6-та доба	0,378 [0,305–0,473]	0,395 [0,310–0,505]	–	–
	$\Delta 0-3$	-0,088 [-0,105...-0,068]	-0,058 [-0,070...-0,048]	<0,001	<0,001
	$\Delta 0-6$	-0,200 [-0,224...-0,169]	-0,120 [-0,147...-0,108]	<0,001	<0,001
ОМБ530	До лікування	0,123 [0,105–0,205]	0,112 [0,096–0,207]	–	–
	3-тя доба	0,096 [0,076–0,136]	0,085 [0,054–0,150]	–	–
	6-та доба	0,060 [0,040–0,087]	0,062 [0,035–0,104]	–	–
	$\Delta 0-3$	-0,032 [-0,048...-0,028]	-0,040 [-0,049...-0,031]	0,216	0,240
	$\Delta 0-6$	-0,072 [-0,100...-0,062]	-0,067 [-0,105...-0,051]	0,120	0,240

Примітка (тут і в табл. 4 і 5). Дані представлені як Me [Q1–Q3].

Таким чином, зниження показників ОМБ356, ОМБ370 та ОМБ430 упродовж лікування було суттєвішим у пацієнтів основної групи, тоді як динаміка ОМБ530 істотно не відрізнялася між групами.

Активність ферментів глутатіонової антиоксидантної системи підвищувалася впродовж лікування в обох групах, однак особливості міжгрупових відмінностей були неоднаковими для GPx та GR (табл. 4). Для GPx медіана активності в основній групі зросла з 0,120 [0,070–0,160] мкмоль/(хв×мг) при включенні до 0,135 [0,085–0,170] на 3-ю та 0,150 [0,120–0,183] на 6-ту добу лікування. У групі порівняння відповідні значення становили 0,110 [0,088–0,120], 0,120 [0,098–0,130] та 0,130 [0,120–0,150] мкмоль/(хв×мг). Величина раннього приросту активності GPx до 3-ї доби була більшою в основній групі ($\Delta 0-3$: +0,010 [0,010–0,020] проти +0,010 [0,010–0,010]; $p_{\text{Holm}} < 0,001$), однак до 6-ї доби міжгрупова різниця загальної зміни вже не досягала статистичної

значущості ($\Delta 0-6$: +0,031 [0,020–0,060] проти +0,030 [0,020–0,030]; $p_{\text{Holm}} = 0,186$). Більш послідовну міжгрупову відмінність встановлено для GR. В основній групі її медіанна активність підвищилася з 0,040 [0,030–0,060] нмоль/(хв×мг) до 0,090 [0,080–0,123] на 3-ю та 0,165 [0,140–0,183] на 6-ту добу лікування. У групі порівняння відповідні значення становили 0,050 [0,030–0,060], 0,090 [0,070–0,100] та 0,120 [0,110–0,140] нмоль/(хв×мг).

Приріст активності GR був значнішим в основній групі як до 3-ї доби ($\Delta 0-3$: +0,060 [0,050–0,060] проти +0,040 [0,030–0,040]), так і до 6-ї доби лікування ($\Delta 0-6$: +0,120 [0,100–0,130] проти +0,080 [0,070–0,080]); в обох випадках міжгрупові відмінності залишалися статистично значущими після корекції Holm ($p_{\text{Holm}} < 0,001$).

Таким чином, найбільш стійкі міжгрупові відмінності в межах глутатіонової антиоксидантної системи були характерні для динаміки GR, тоді як для GPx відмінність спостерігалася переважно на ранньому етапі лікування.

Таблиця 4

Динаміка активності ферментів глутатіонової системи антиоксидантного захисту у дорослих пацієнтів із кором залежно від схеми лікування

Показник	Часова точка / зміна	Основна група (n=40), Ме [Q1–Q3]	Група порівняння (n=40), Ме [Q1–Q3]	p	p(Holm_
GPx, мкмоль/(хв×мг)	До лікування	0,120 [0,070–0,160]	0,110 [0,088–0,120]	–	–
	3-тя доба	0,135 [0,085–0,170]	0,120 [0,098–0,130]	–	–
	6-та доба	0,150 [0,120–0,183]	0,130 [0,120–0,150]	–	–
	$\Delta 0-3$	+0,010 [0,010–0,020]	+0,010 [0,010–0,010]	<0,001	<0,001
	$\Delta 0-6$	+0,031 [0,020–0,060]	+0,030 [0,020–0,030]	0,186	0,186
GR, нмоль/(хв×мг)	До лікування	0,040 [0,030–0,060]	0,050 [0,030–0,060]	–	–
	3-тя доба	0,090 [0,080–0,123]	0,090 [0,070–0,100]	–	–
	6-та доба	0,165 [0,140–0,183]	0,120 [0,110–0,140]	–	–
	$\Delta 0-3$	+0,060 [0,050–0,060]	+0,040 [0,030–0,040]	<0,001	<0,001
	$\Delta 0-6$	+0,120 [0,100–0,130]	+0,080 [0,070–0,080]	<0,001	<0,001

Упродовж лікування концентрація IL-1 β послідовно знижувалася в обох групах. В основній групі медіана IL-1 β зменшилася з 92,402 [42,048–239,196] пг/мл при включенні до 53,778 [19,520–143,746] на 3-ю та 25,856 [10,881–74,870] пг/мл на 6-ту добу. У групі порівняння відповідні значення становили 82,156 [44,886–191,855], 51,490 [28,680–107,722] та 29,235 [19,530–73,553] пг/мл. Раннє зниження IL-1 β було чисельно значнішим в основній групі ($\Delta 0-3$: –44,303 проти –33,597 пг/мл; p=0,039), однак ця відмінність не зберігала статистичної значущості після корекції Holm (pHolm=0,117) (табл. 5).

Концентрація IL-10 в обох групах підвищувалася до 3-ї доби лікування, при цьому величина раннього приросту статистично значуще не відрізнялася між групами ($\Delta 0-3$: +55,207 [33,614–80,791] проти +47,893 [26,307–75,407] пг/мл; pHolm=0,422). До 6-ї доби в основній групі концентрація IL-10 фактично поверталася до початкового рівня ($\Delta 0-6$: –0,065 [–16,504–10,770] пг/мл), тоді як у групі порівняння залишалася підвищеною відносно початкових значень ($\Delta 0-6$: +14,192 [9,108–24,910] пг/мл). Відмінність динаміки IL-10 між групами була статистично значущою та зберігалася після корекції Holm (pHolm<0,001) (табл. 5).

Таблиця 5

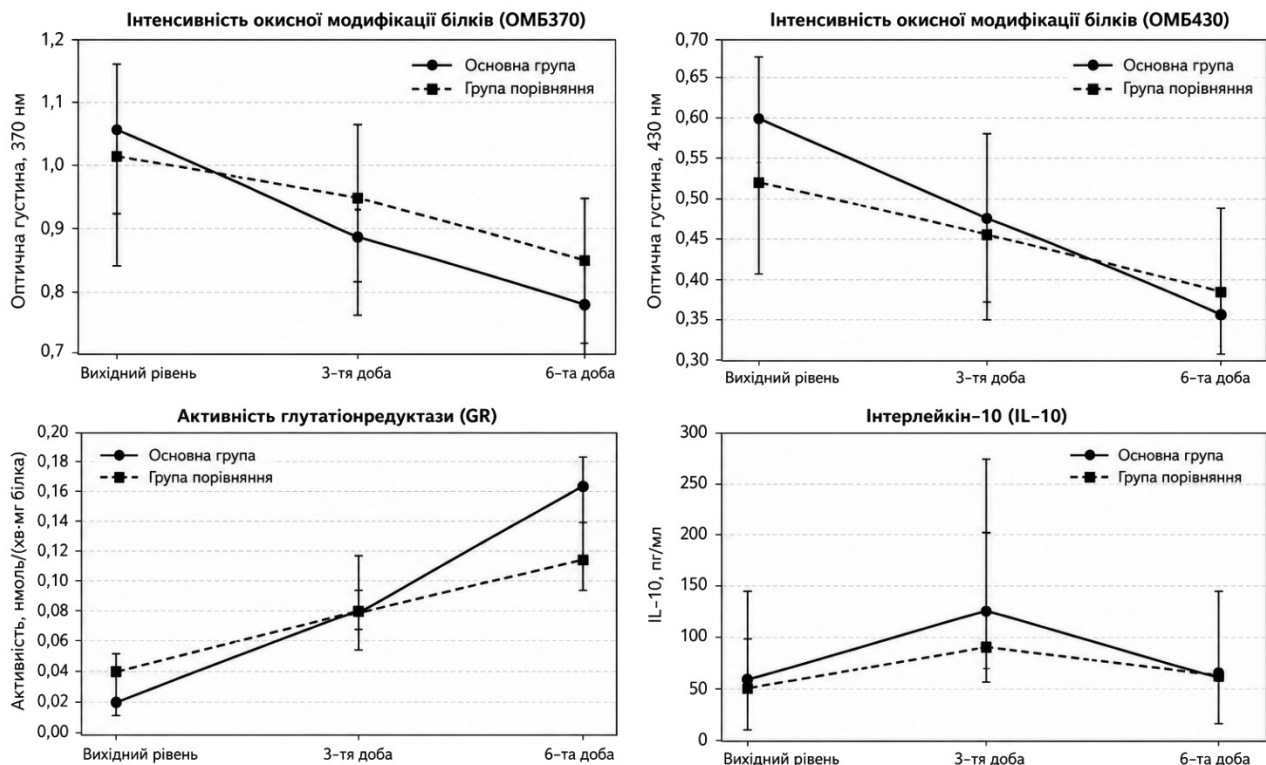
Динаміка IL-1 β та IL-10 у дорослих пацієнтів із кором залежно від схеми лікування

Показник	Часова точка / зміна	Основна група (n=40), Ме [Q1–Q3]	Група порівняння (n=40), Ме [Q1–Q3]	p	pHolm
IL-1 β , пг/мл	До лікування	92,402 [42,048–239,196]	82,156 [44,886–191,855]	–	–
	3-тя доба	53,778 [19,520–143,746]	51,490 [28,680–107,722]	–	–
	6-та доба	25,856 [10,881–74,870]	29,235 [19,530–73,553]	–	–
	$\Delta 0-3$	–44,303 [–124,193...–24,668]	–33,597 [–59,403...–16,178]	0,039	0,117
	$\Delta 0-6$	–71,861 [–171,148...–32,836]	–54,270 [–91,915...–23,070]	0,060	0,120
IL-10, пг/мл	До лікування	64,903 [30,852–144,305]	60,019 [37,891–98,571]	–	–
	3-тя доба	129,071 [68,382–273,181]	98,834 [81,762–208,167]	–	–
	6-та доба	70,834 [33,750–147,372]	74,233 [53,331–146,568]	–	–
	$\Delta 0-3$	+55,207 [33,614–80,791]	+47,893 [26,307–75,407]	0,422	0,422
	$\Delta 0-6$	–0,065 [–16,504–10,770]	+14,192 [9,108–24,910]	<0,001	<0,001

Таким чином, динаміка IL-1 β упродовж лікування суттєво не відрізнялася між групами після врахування множинних порівнянь, тоді як для IL-10 на 6-ту добу лікування встановлено статистично значущу міжгрупову відмінність зміни від початкового рівня.

Сукупну динаміку найбільш інформативних показників окисного стресу, антиоксидантного захисту та

цитокінової відповіді представлено на малюнку 2. В основній групі суттєвіше зниження ОМБ370 та ОМБ430 супроводжувалося більшим приростом активності GR, тоді як для IL-10 відмінність між групами проявлялася переважно на пізнішому етапі спостереження за зміною від початкового рівня (мал. 2).



Примітка. Дані представлені як медіана (IQR; 25–75 перцентилі).
ОМБ – окисна модифікація білків; GR – глутатіонредуктаза; IL-10 – інтерлейкін-10.

Мал. 2. Динаміка показників окисної модифікації білків, активності глутатіонредуктази та концентрації IL-10 у пацієнтів основної групи та групи порівняння впродовж лікування.

Примітка. Дані представлені для початкового рівня, 3-ї та 6-ї доби лікування.

Початкова кількість лейкоцитів була близькою в обох групах і становила $4,95 [3,45–6,08] \times 10^9/\text{л}$ в основній групі та $4,75 [3,88–5,70] \times 10^9/\text{л}$ у групі порівняння. На 3-ю добу відповідні значення становили $5,90 [5,00–7,98] \times 10^9/\text{л}$ та $7,50 [5,55–9,35] \times 10^9/\text{л}$, а на 6-ту добу – $5,00 [4,60–6,10] \times 10^9/\text{л}$ та $6,15 [5,20–7,85] \times 10^9/\text{л}$. Різниця між групами за величиною зміни кількості лейкоцитів до 3-ї доби не зберігала статистичної значущості після корекції Holm (adjusted $p=0,099$), тоді як до 6-ї доби приріст відносно початкового рівня був меншим в основній групі ($\Delta 0–6$: $+0,50 [-0,75–1,30]$ проти $+1,90 [0,60–2,93] \times 10^9/\text{л}$; adjusted $p=0,002$).

Відносна кількість лімфоцитів збільшувалася впродовж періоду спостереження в обох групах. В основній групі її медіана становила $16,0 [9,75–21,25] \%$ при включенні, $35,5 [26,0–42,0] \%$ на 3-ю та $31,5 [26,75–36,25] \%$ на 6-ту добу; у групі порівняння – відповідно $13,0 [11,0–20,0] \%$, $32,0 [24,0–37,0] \%$ та $27,5 [24,0–33,0] \%$. Величина зміни частки лімфоцитів не відрізнялася статистично значуще між групами.

У цьому дослідженні додавання рибонуклеїнової кислоти до стандартної підтримувальної терапії кору у дорослих асоціювалося зі швидшим припиненням гарячки та меншою тривалістю госпіталізації. Після корек-

ції на вік, вакцинний статус, ступінь тяжкості кору, наявність пневмонії при включенні та термін від появи висипу до включення в дослідження скоригована міжгрупова різниця становила 1,61 доби для тривалості гарячкового періоду після початку лікування та 2,08 доби для тривалості госпіталізації. Поряд із клінічними відмінностями встановлено суттєвіші зниження окремих показників окисної модифікації білків (ОМБ356, ОМБ370 та ОМБ430), підвищення активності глутатіонредуктази та відмінну динаміку IL-10 до 6-ї доби лікування. Водночас не всі досліджувані біомаркери демонстрували міжгрупові відмінності: динаміка ОМБ530 та IL-1 β суттєво не відрізнялася між групами після корекції на множинні порівняння, а для глутатіонпероксидази рання міжгрупова відмінність не зберігалася до 6-ї доби. Така неоднорідність відповіді не дозволяє трактувати отримані результати як неспецифічне покращення всіх лабораторних показників і потребує окремого розгляду можливих механізмів виявлених змін.

Як зазначалося, на сьогодні лікування кору залишається переважно підтримувальним, тоді як специфічна противірусна терапія з доведеною клінічною ефективністю для рутинного лікування не розроблена [1, 15, 17]. Це надає практичного значення пошуку терапевтичних підходів, здатних модифікувати перебіг захворювання або скорочувати тривалість його клінічних проявів. Особливо актуальне це для дорослих пацієнтів, у яких кір може супроводжуватися тяжким перебігом і значною частотою ускладнень, зокрема ураженням нижніх дихальних шляхів та печінки [9–11]. У нашому дослідженні найзначнішими клінічними відмінностями були скорочення гарячкового періоду після початку лікування та тривалості госпіталізації. Ці результати узгоджуються з раніше опублікованими спостереженнями під час спалаху 2017–2019 рр., у яких застосування препарату рибонуклеїнової кислоти у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів із кором також супроводжувалося сприятливою клініко-лабораторною динамікою [16]. Водночас пряме зіставлення результатів потребує обережності через відмінності дизайну, структури досліджуваних груп та оцінюваних кінцевих точок.

Важливим результатом нашого дослідження було виявлення відмінностей динаміки показників окисної модифікації білків залежно від застосованої схеми лікування. Роль окисного стресу в патогенезі кору підтверджувалася й у попередніх дослідженнях. Зокрема, у пацієнтів із кором описано зміни активності ферментативних антиоксидантних систем, включно з глутатіонпероксидазою, а також порушення концентрацій відновленого глутатіону та інших компонентів неферментативного антиоксидантного захисту [20, 21]. Отримані нами раніше результати у дорослих пацієнтів також проде-

монстрували активність окисної модифікації білків, порушення функціонування глутатіонової системи та дисбаланс цинку і селену при кору, причому ступінь цих змін був пов'язаний із тяжкістю захворювання та вакцинним статусом [14].

У цьому дослідженні концентраційно-часова динаміка продуктів окисної модифікації білків характеризувалася їх поступовим зниженням в обох групах, що може відображати природне зменшення інтенсивності окисного стресу в процесі одужання. Водночас зниження ОМБ356, ОМБ370 та ОМБ430 було значнішим у пацієнтів, які додатково отримували рибонуклеїнову кислоту, тоді як для ОМБ530 статистично значущої міжгрупової відмінності не встановлено. Вибірковий характер цих змін заслуговує на увагу, оскільки не свідчить про однаковий вплив лікування на всі досліджувані продукти окисної модифікації білків і може відображати відмінності у формуванні та елімінації різних карбонільних похідних у процесі відновлення редокс-гомеостазу.

Вірусні інфекції здатні порушувати внутрішньоклітинний редокс-баланс через посилення утворення активних форм кисню та зміни функціонування глутатіонзалежних систем, а редокс-чутливі сигнальні шляхи, своєю чергою, беруть участь у регуляції запальної та противірусної відповіді [22, 23]. У цьому контексті особливий інтерес становить виявлена нами динаміка глутатіонредуктази. На відміну від GRx, для якої рання міжгрупова відмінність не зберігалася до 6-ї доби, приріст активності GR був значнішим в основній групі як на 3-ю, так і на 6-ту добу лікування. Оскільки GR забезпечує відновлення окисненого глутатіону та підтримання пулу відновленого GSH, така динаміка може бути сумісною з швидшим відновленням функціональної активності глутатіонової антиоксидантної системи.

Виявлена в нашому дослідженні значніша динаміка показників окисної модифікації білків та глутатіонової антиоксидантної системи в основній групі становить особливий інтерес з огляду на наявні експериментальні дані щодо потенційного впливу препаратів екзогенної РНК на редокс-гомеостаз. У доклінічному дослідженні Shmarakov et al. застосування нуклексу на моделі тіоацетамід-індукованого ураження печінки супроводжувалося зменшенням вільнорадикального пошкодження біополімерів, зокрема зниженням вмісту карбонільних похідних білків, а також відновленням рівнів білкових тіолових груп і відновленого глутатіону [24]. Подібні результати отримано при застосуванні комплексів олігорибонуклеотидів з D-манітолом: експериментально продемонстровано зниження рівнів карбонільних похідних білків і продуктів перекисного окиснення ліпідів поряд із підвищенням рівня відновленого глутатіону й активності глутатіонзалежних ферментів [18, 25].

Отримані нами клінічні дані частково узгоджуються з цими експериментальними спостереженнями. У пацієнтів, які додатково отримували рибонуклеїнову кислоту, зниження ОМБ356, ОМБ370 та ОМБ430 було суттєвішим порівняно з групою стандартної підтримувальної терапії. Одночасно спостерігався більший приріст активності GR, який зберігався як на 3-ю, так і на 6-ту добу лікування. Для GPx міжгрупова відмінність була характерна лише для раннього періоду і не зберігалася до 6-ї доби. Сукупність цих змін може бути сумісною з швидшим відновленням редокс-балансу та функціональної активності глутатіонової антиоксидантної системи в основній групі.

Особливої уваги заслуговує стійка міжгрупова відмінність активності GR. На відміну від GPx, вплив препаратів екзогенної РНК на GR безпосередньо в попередніх експериментальних роботах досліджений недостатньо. Оскільки GR каталізує NADPH-залежне відновлення окисненого глутатіону (GSSG) до GSH, виявлений приріст її активності теоретично може сприяти підтриманню відновленого внутрішньоклітинного пулу глутатіону. Це узгоджується з експериментальними спостереженнями підвищення рівня GSH після застосування нуклексу або комплексів олігорибонуклеотидів з D-манітолом [18, 24, 25], однак причинний зв'язок між застосуванням препарату та активацією GR у пацієнтів із кором потребує окремого підтвердження.

Динаміка цитокінового профілю може свідчити про швидше згасання запальної та імунорегуляторної відповіді у пацієнтів, які додатково отримували рибонуклеїнову кислоту. IL-1 β є одним із компонентів прозапальної відповіді на інфікування вірусом кору [26], тоді як підвищена продукція IL-10 характерна для пізнішої імунорегуляторної фази кору та може зберігатися в період одужання [27]. У нашому дослідженні концентрація IL-1 β знижувалася в обох групах, причому раннє зниження було чисельно значнішим в основній групі, хоча після корекції на множинні порівняння міжгрупова відмінність не була статистично значущою. Натомість для IL-10 встановлено чіткішу відмінність: після початкового підвищення до 3-ї доби в основній групі його рівень до 6-ї доби повертався близько до початкового, тоді як у групі порівняння залишався підвищеним ($p_{Holm} < 0,001$).

Виявлена динаміка певною мірою узгоджується з експериментальними даними про імуномодулювальні властивості комплексів олігорибонуклеотидів із D-манітолом, які при вірусній інфекції зменшували індуковану експресію IL-1 β та інших прозапальних медіаторів шляхом модуляції TLR3/7/8–NF- κ B-залежної відповіді [28]. Сукупно швидша динаміка IL-10 та тенденція до швидшого зниження IL-1 β в основній групі можуть відповідати більш ранньому згасанню активної цитокінової відповіді на тлі додаткової терапії. Водно-

час прямий вплив рибонуклеїнової кислоти на продукцію цих цитокінів при кору потребує подальшого підтвердження.

У сукупності отримані результати свідчать про те, що додавання рибонуклеїнової кислоти до стандартної підтримувальної терапії супроводжувалося не лише сприятливішою клінічною динамікою, але й значнішими змінами окремих патогенетичних показників. Скорочення гарячкового періоду та тривалості госпіталізації поєднувалося з інтенсивнішим зниженням окремих продуктів окисної модифікації білків, підвищенням активності GR та швидшим поверненням IL-10 до початкового рівня. Така сукупність змін може відповідати швидшому відновленню редокс-гомеостазу та згасанню активної імунозапальної відповіді. Водночас відсутність стійких міжгрупових відмінностей для ОМБ530, GPx та IL-1 β свідчить про вибіркового, а не універсального характер виявлених лабораторних змін і не дозволяє однозначно встановити їх причинний механізм.

Обмеження. Обмеженнями дослідження є його одноцентровий характер, відносно невеликий обсяг вибірки та короткий період динамічного лабораторного спостереження. Попри рандомізацію, на момент включення між групами була суттєва відмінність за частотою пневмонії; цей фактор було враховано при багатофакторному аналізі основних клінічних результатів. Для лабораторних показників окремої корекції на цю початкову нерівновагу не здійснювали, тому виявлену асоціацію між схемою лікування та їх динамікою слід інтерпретувати обережно. Отримані зміни показників окисного стресу, глутатіонової антиоксидантної системи та цитокінового профілю характеризують асоційовану з лікуванням динаміку і потребують подальшого підтвердження у більших багатоцентрових дослідженнях.

Висновки

1. Додавання рибонуклеїнової кислоти до стандартної підтримувальної терапії дорослих хворих на кір асоціювалося зі сприятливішою клінічною динамікою, що проявлялася швидшою нормалізацією температури тіла та скороченням тривалості стаціонарного лікування. Після корекції на клінічно значущі характеристики скоригована міжгрупова різниця становила –1,61 доби для тривалості гарячкового періоду та –2,08 доби для тривалості госпіталізації.

2. Застосування рибонуклеїнової кислоти супроводжувалося значнішою динамікою окремих показників редокс-гомеостазу. В основній групі встановлено інтенсивніше зниження продуктів окисної модифікації білків ОМБ356, ОМБ370 та ОМБ430 і суттєвіше підвищення активності глутатіонредуктази, що може відображати швидше відновлення функціональної активності глутатіонової антиоксидантної системи.

3. Додаткова терапія рибонуклеїновою кислотою асоціювалася з відмінною динамікою цитокинової відповіді. На тлі послідовного зниження IL-1 β особливістю основної групи було повернення IL-10 до рівня, близького до початкового, на 6-ту добу лікування, тоді як у групі порівняння його концентрація залишалася підвищеною.

4. Поєднання клінічних і лабораторних асоціацій обґрунтовує доцільність подальшого вивчення рибонуклеїнової кислоти як потенційного компонента комплексної терапії хворих на кір; причинно-наслідковий вплив препарату потребує підтвердження у більших контрольованих дослідженнях.

Література

1. World Health Organization. (2025). *Measles*. Retrieved July 29, 2026, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>
2. World Health Organization Regional Office for Europe, & United Nations Children's Fund. (2025, March 13). *European Region reports highest number of measles cases in more than 25 years*. <https://www.who.int/europe/news/item/13-03-2025-european-region-reports-highest-number-measles-cases-more-25-years-unicef-who-europe>
3. World Health Organization Regional Office for Europe, & United Nations Children's Fund. (2026, February 11). *Measles cases dropped in Europe and Central Asia in 2025 compared to the previous year, but the risk of outbreaks remains*. <https://www.who.int/europe/news/item/11-02-2026-measles-cases-dropped-in-europe-and-central-asia-in-2025-compared-to-the-previous-year-but-the-risk-of-outbreaks-remains-unicef-and-who>
4. Moss, W. J., & Griffin, D. E. (2024). What's going on with measles? *Journal of Virology*, 98(8), e00856-24. <https://doi.org/10.1128/jvi.00856-24>
5. Winter, A. K., & Fox, S. J. (2025). Measles is resurging in the Americas and the world is watching. *Nature Reviews Microbiology*, 23(7), 407–408. <https://doi.org/10.1038/s41579-025-01198-3>
6. Wang, W., O'Driscoll, M., Wang, Q., Zhao, S., Salje, H., & Yu, H. (2024). Dynamics of measles immunity from birth and following vaccination. *Nature Microbiology*, 9, 1676–1685. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01694-x>
7. Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України. (2025). *Хвороби відступили, але не зникли: вакцинація завжди актуальна*. Retrieved July 29, 2026, from <https://phc.org.ua/news/khvorobi-vidstupili-ale-ne-znikli-vakcinaciya-zavzhdi-aktualna-istorichniy-kontekst>
8. Міністерство охорони здоров'я України. (2025). *Захворюваність на кір: перші симптоми та алгоритм дій для батьків у разі хвороби*. Retrieved July 29, 2026, from <https://moz.gov.ua/uk/zahvoryuvaniist-na-kir-pershi-simptomi-ta-algoritm-dij-dlya-batkiv-urazi-hvorobi>
9. Gungor, K., Bukavaz, S., & Ekuklu, G. (2024). Measles outbreak in the adult age group: Clinical, laboratory, and epidemiological features of the 11 patients admitted to the hospital. *Journal of Medical Virology*, 96(4), e29583. <https://doi.org/10.1002/jmv.29583>
10. Niculae, C.-M., Matoru, R.-M., Brîndușe, O., Ioniță, A.-V., Gorea, M.-E., Țîrlescu, L.-G., Constantin, R.-A., Moroti, R., & Hristea, A. (2024). High rates of hepatic involvement associated with new epidemic measles strains in Romania. *Journal of Medical Virology*, 96(10), e70001. <https://doi.org/10.1002/jmv.70001>
11. Pryshliak, O. Y., Dykyi, B. M., Matviiuk, O. Y., Boichuk, O. P., Prokopovych, M. V., Kobryn, T. Z., & Miziuk, R. M. (2020). Problems of "controlled infection": Peculiarities of measles in adults in Ivano-Frankivsk region. *Wiadomości Lekarskie*, 73(4), 782–785. <https://doi.org/10.36740/WLek202004130>
12. Au, S., Saini, S., Dela Cruz, W., & Venketaraman, V. (2026). Measles: An updated literature review of the host response, pathogenesis, complications, prevention measures, and recent outbreaks. *Current Issues in Molecular Biology*, 48(2), 206. <https://doi.org/10.3390/cimb48020206>
13. Matviiuk, O. Y. (2024). Dynamics of hematological indices of endogenous intoxication in adult patients with measles of different disease severity. *Bukovinian Medical Herald*, 28(4), 53–60. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.9>
14. Matviiuk, O., Pryshliak, O., Boichuk, O., Vaskul, N., Ersteniuk, A., & Domina, N. (2026). Oxidative stress, glutathione system activity, and zinc/selenium imbalance in adult measles of varying severity according to vaccination status. *Infection and Drug Resistance*, 19, 589101. <https://doi.org/10.2147/IDR.S589101>
15. BMJ Best Practice. (2025). *Measles: Diagnosis and management*. BMJ Publishing Group.
16. Pryshliak, O., Matviiuk, O., Boichuk, O., & Nedostup, U. (2022). Laboratory and clinical peculiarities of the measles course in adult patients against the background of the use of a ribonucleic acid medicine in a comprehensive approach to treatment during the 2017–2019 outbreak period. *The Pharma Innovation Journal*, 11(10), 147–150. <https://doi.org/10.22271/tpi.2022.v11.i10b.16893>
17. Papanikolopoulou, A., Tseliou, I., & Maltezou, H. C. (2026). Measles: A narrative review of current therapeutic options and implications for the future. *Viruses*, 18(8), 816. <https://doi.org/10.3390/v18080816>
18. Melnichuk, N., Zarubaev, V., Iosyk, I., Andreychyn, M., Semernikova, L., & Tkachuk, Z. (2018). Pre-clinical and clinical efficiency of complexes of oligoribonucleotides with D-mannitol against respiratory viruses. *Pharmaceutics*, 10(2), 59. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020059>
19. Мельничук, Н. С. (2026). Протівірусна активність олігорибонуклеотидів та їх комплексів з D-манітолом: Можливі механізми дії проти вірусу грипу та коронавірусу. *Вісник Національної академії наук України*, (6), 67–72. <https://doi.org/10.15407/visn2026.06.067>
20. Cemek, M., Bayiroğlu, F., Çaksen, H., Cemek, F., & Dede, S. (2005). Anti-oxidant activity in measles. *Annals of Tropical Paediatrics*, 25(3), 175–178. <https://doi.org/10.1179/146532805X58094>
21. Cemek, M., Dede, S., Bayiroğlu, F., Çaksen, H., Cemek, F., & Mert, N. (2007). Oxidant and non-enzymatic antioxidant status in measles. *Journal of Tropical Pediatrics*, 53(2), 83–86. <https://doi.org/10.1093/tropej/fml068>
22. Solmaz, A., İltis, S., Koyuncu, İ., & Gümüş, H. (2022). A predictor of oxidative stress in the children with measles: Thiol–disulfide homeostasis. *Turkish Archives of Pediatrics*, 57(2), 200–204. <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatri.2022.21150>
23. Fraternali, A., Zara, C., De Angelis, M., Nencioni, L., Palamara, A. T., Retini, M., Di Mambro, T., Magnani, M., & Crinelli, R. (2021). Intracellular redox-modulated pathways as targets for effective

approaches in the treatment of viral infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3603. <https://doi.org/10.3390/ijms22073603>

24. Shmarakov, I. O., Marchyshak, T. V., Borschovetska, V. L., Marchenko, M. M., & Tkachuk, Z. Y. (2015). Hepatoprotective activity of exogenous RNA. *Ukrainian Biochemical Journal*, 87(4), 37–44. <https://doi.org/10.15407/ubj87.04.037>

25. Marchyshak, T., Yakovenko, T., & Tkachuk, Z. (2020). Effect of oligoribonucleotides with D-mannitol complexes on oxidative stress indicators against thioacetamide-induced liver fibrosis. *ScienceRise: Biological Science*, 3(24), 35–40. <https://doi.org/10.15587/2519-8025.2020.214418>

26. Yamabe, T., Dhir, G., Cowan, E. P., Wolf, A. L., Bergey, G. K., Krumholz, A., Barry, E., Hoffman, P. M., & Dhib-Jalbut, S. (1994). Cytokine-gene expression in measles-infected adult human glial cells. *Journal of Neuroimmunology*, 49(1–2), 171–179. [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(94\)90193-7](https://doi.org/10.1016/0165-5728(94)90193-7)

27. Griffin, D. E. (2010). Measles virus-induced suppression of immune responses. *Immunological Reviews*, 236(1), 176–189. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00925.x>

28. Melnichuk, N., Kashuba, V., Rybalko, S., & Tkachuk, Z. (2018). Complexes of oligoribonucleotides with D-mannitol modulate the innate immune response to influenza A virus H1N1 (A/FM/1/47) *in vivo*. *Pharmaceuticals*, 11(3), 73. <https://doi.org/10.3390/ph11030073>

Clinical outcomes and pathogenetic mechanisms of adjunctive ribonucleic acid therapy in adult patients with measles during the period of increased incidence in 2025–2026

Olha Matviuk, Oleksandra Pryshliak

Ivano-Frankivsk National Medical University

SUMMARY. To evaluate the clinical effects of adjunctive ribonucleic acid therapy in adults with measles and its association with changes in oxidative protein modification, glutathione-dependent antioxidant defense, and cytokine response.

Patients and Methods. This single-center, prospective, open-label, randomized comparative study included 80 adults with laboratory-confirmed moderate-to-severe measles, divided into two groups of 40 patients. The intervention group received ribonucleic acid (500 mg three times daily for 6 days) in addition to standard supportive therapy. The comparison group received standard supportive therapy alone. Clinical outcomes and changes in oxidative protein modification (OMP), glutathione peroxidase, glutathione reductase (GR), IL-1 β , and IL-10 were evaluated. Major clinical outcomes were also assessed using multivariable analysis adjusted for clinically relevant baseline characteristics.

Results. Adjunctive ribonucleic acid therapy was associated with a shorter febrile period after treatment initiation (2 [2–3] vs 4 [4–5] days; $p < 0.001$) and a shorter hospital stay (7 [7–8] vs 9 [8–11] days; $p < 0.001$). After adjustment for age, vaccination status, measles severity, pneumonia at inclusion, and time from rash onset to study inclusion, the adjusted mean difference was –1.61 days (95 % CI –1.94 to –1.28; $p < 0.001$) for fever duration and –2.08 days (95 % CI –3.11 to –1.04; $p < 0.001$) for hospital stay. The main group showed greater decreases in OMP356, OMP370, and OMP430 and a greater increase in GR activity. By day 6, IL-10 had returned

close to baseline in the main group but remained elevated in the comparison group (Holm-adjusted $p < 0.001$).

Conclusions. Adjunctive ribonucleic acid therapy in adults with measles was associated with shorter fever duration and hospital stay. It was also associated with greater changes in selected markers of oxidative protein modification, glutathione-dependent antioxidant defense, and cytokine response.

Keywords: measles; complications; diagnosis; treatment; ribonucleic acid; haematological indices; prognosis; predictors of severe disease; dynamics.

Відомості про авторів:

Матвіюк Ольга – асистентка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету; e-mail: omatviuk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0186-8787>

Прийшлак Олександра – д. мед. наук, професорка, Заслужена лікарка України, завідувачка кафедрою інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету; e-mail: opryshlyak@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-5108>

Information about the authors:

Matviuk Olha – assistant of the infectious diseases and epidemiology department, Ivano-Frankivsk National Medical University, e-mail: omatviuk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0186-8787>

Pryshliak Oleksandra – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Ivano-Frankivsk National Medical University; e-mail: opryshlyak@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-5108>

Конфлікт інтересів / Conflict of interest. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. *The authors have no conflict of interest to declare.*

Інформація про фінансування / Funding statement.

Дослідження не мало зовнішніх джерел фінансування. *The research received no external funding.*

Внесок авторів / Author's contribution.

Ольга Матвіюк – дизайн дослідження, збір і систематизація клінічних та лабораторних даних, статистичний аналіз, інтерпретація результатів, підготовка первинного тексту рукопису, візуалізація даних. *Olha Matviiuk – study design, collection and systematization of clinical and laboratory data, statistical analysis, interpretation of the results, preparation of the initial manuscript draft, and data visualization.*

Олександра Пришляк – концепція та методологія дослідження, наукове керівництво, інтерпретація результатів, критичний перегляд і редагування рукопису. *Oleksandra*

Pryshliak – study concept and methodology, scientific supervision, interpretation of the results, critical review, and editing of the manuscript.

Заява щодо використання ШІ / AI usage statement.

У підготовці рукопису ШІ не використовувався; зміст і наукові судження є винятково авторськими. *No AI was used in the preparation of the manuscript; all content and scientific judgments are solely the author's.*

Надійшла до редакції / *Received for editorial office on 16.06.2026.*

Прийнята після рецензування / *Accepted after review on 18.07.2026.*

Подана до друку / *Submitted for printing on 11.09.2026.*