

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАТНОГО ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2В В ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ КОРЬЮ

В.Н. Тимченко<sup>1</sup>, Н.М. Калинина<sup>2</sup>, Е.Б. Павлова<sup>1</sup>, О.В. Булина<sup>1</sup>, Т.А. Каплина<sup>1</sup>,  
О.А. Леоничева<sup>1</sup>, Е.Н. Выжлова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Всесоюзный центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

### Clinical and immunological efficacy of combination therapy of children with measles

V.N. Timchenko<sup>1</sup>, N.M. Kalinina<sup>2</sup>, E.B. Pavlova<sup>1</sup>, O.V. Bulina<sup>1</sup>, T.A. Kaplina<sup>1</sup>, O.A. Leonicheva<sup>1</sup>, E.N. Vyzhlova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>All-Union Center of Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Federal Science Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei, Moscow, Russia

### Резюме

Цель исследования — оценка клинико-иммунологической эффективности рекомбинантного интерферона альфа-2в. Проведено обследование 34 детей в возрасте от 1 года до 7 лет, переносивших среднетяжелую степень кори. Все пациенты против кори не привитые. В терапии 18 человек (группа сравнения) применяли только базисную терапию (патогенетическая, симптоматическая), у 16 человек (основная группа) применяли комбинированную терапию (базисная + Виферон). В качестве противовирусного и иммуномодулирующего средства использовали препарат человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2в в виде ректальных суппозиториев — Виферон (ООО «ФЕРОН», Россия). Иммунологическое обследование пациентов проводили в динамике заболевания — в периоде разгара (на 1–6-е сут высыпания) и в периоде реконвалесценции (на 10–16-е сут высыпания).

Показатели клеточного звена иммунитета (лейкоциты, лимфоциты, CD3+, CD3+CD(16+56)+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD8+, CD3-CD8+, CD3-CD(16+56), CD19+, CD25+, CD3+HLA DR+, CD(16+56)+ HLA DR+, HLA DR+, CD95+) оценивались методом проточной цитометрии. Для оценки продукции IFN-α и IFN-γ образцы периферической крови культивировали в CO<sub>2</sub> инкубаторе в течение 18 ч при 37° C и 4% CO<sub>2</sub>. Супернатанты клеточной культуры исследовались с целью изучения спонтанной и индуцированной продукции интерферона альфа и гамма. Концентрации IFNα, IFNγ в сыворотке крови, а также уровни спонтанной и индуцированной продукции данных цитокинов клетками крови больных детей определяли иммуноферментным методом. У всех детей в периоде разгара болезни установлено резкое угнетение показателей клеточного иммунитета и продукции цитокинов, что согласуется с принятым в научной литературе понятием «коревая анэргия». В периоде реконвалесценции угнетение показателей иммунитета сохранялось, однако было менее выражено в группе

### Abstract

The aim of the study was to assess the clinical and immunological efficacy of recombinant interferon Alfa-2b. Examined 34 children aged from 1 year to 7 years carrying medium to heavy degree of measles. All patients were not vaccinated against measles. In the treatment of 18 people (Control group) were used only basic therapy (pathogenic, symptomatic). At 16 people (Study group) used a combination therapy (basic + Viferon). As an antiviral agent used and immunotropic preparation of human recombinant interferon alfa-2b in the form of rectal suppositories — Viferon (OOO «Feron», Russia). Immunological patient survey was conducted in the dynamics of the disease — during the height (in 1-6 days the rash) and in convalescence period (10-16 days rash).

Indicators of cellular immunity (leukocytes, lymphocytes, CD3+, CD3+CD(16+56)+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD8+, CD3-CD8+, CD3-CD(16+56), CD19+, CD25+, CD3+HLA DR+, CD(16+56)+ HLA DR+, HLA DR+, CD95+) were evaluated by flow cytometry. To assess the production of IFN-α and IFN-γ in the samples of peripheral blood were cultured in the CO<sub>2</sub> incubator for 18 hours at 37 C and 4% CO<sub>2</sub>. The supernatants of cell culture were investigated with the purpose of studying spontaneous and induced production of interferon alpha and gamma. The concentrations of interferon α and γ (IFNα, IFNγ) in the blood serum, as well as levels of spontaneous and induced cytokine production data of blood cells of sick children was determined by ELISA. All the children at the peak of the disease found a dramatic inhibition of cellular immunity and the production of cytokines, which is consistent with the concept of «measles anergy» accepted in the scientific literature. The period of convalescence oppression immunity indices remained, but it was less pronounced in the group of children treated with the drug of human recombinant interferon alfa-2b -Viferon. Clinical efficacy of Viferon in the treatment of patients with measles children characterized by rapid positive dynamics of symptoms of acute period (normalization of body tempera-

детей, получавших препарат Виферон. Клиническая эффективность применения Виферона в комплексной терапии больных корью детей характеризовалась быстрой положительной динамикой симптомов острого периода (нормализация температуры тела, снижение интоксикации, выраженности катарального синдрома и синдрома экзантемы). Установлено также снижение частоты развития осложнений, сокращение среднего койко-дня и гладкое течение периода поздней реконвалесценции.

**Ключевые слова:** корь, дети, иммуносупрессия, клеточный иммунитет, цитокины, Виферон.

## Введение

Корь до настоящего времени представляет серьезную угрозу для здоровья и жизни детей любого возраста (особенно для новорожденных и детей первых лет жизни), а также взрослого населения различных социальных и профессиональных групп [1, 2]. Корь опасна возможностью быстрого развития крупных вспышек, эпидемий, тяжелым клиническим течением с развитием угрожающих жизни осложнений (пневмонии, ларингиты, энцефалиты), серьезной патологией со стороны ЛОР-органов и других систем организма [3, 4]. До настоящего времени корь для детей раннего возраста является основной причиной смертности. В 2010 г. в мире от кори умирало 380 человек в день, или 15 человек в час [5]. Кроме того, имеется связь между перенесенной корью и развитием хронических прогрессирующих заболеваний ЦНС у детей [6].

Проводимая специфическая вакцинопрофилактика кори является эффективной, однако постоянно имеется определенное количество неиммунных против данной инфекции лиц. В Санкт-Петербурге в 2014 г. непривитыми в возрасте до 6 лет были 208 чел. (0,5%), в возрасте 7–14 лет — 870 чел. (0,3%), при этом более 80% детей не привиты против кори из-за отказа родителей от проведения вакцинации [7, 8]. Постоянно имеется неиммунная прослойка населения, состоящая из людей, по каким-то причинам не ответивших на вакцинацию (первичная вакцинальная неудача) или утративших защитный уровень противокоревых антител (вторичная вакцинальная неудача) [9]. По данным Роспотребнадзора [10], в Санкт-Петербурге в 2000–2011 гг. среди жителей города регистрировались единичные случаи кори, которые были квалифицированы как «импортированные» из других стран. Это явилось основанием для Национальной инфекционной комиссии определить город как территорию, готовую к международной сертификации в качестве свободной от местных случаев кори. Однако в начале 2012 г. эпидемиологическая обстановка по кори существенно осложнилась — отмечалась вспышка данной инфекции.

*ture, reducing intoxication, catarrhal symptoms and severity of the syndrome exanthema). It was also found reduction in the incidence of complications, reduction in the average bed-day and smooth during the period of convalescence later.*

**Key words:** measles, children, immunosuppression, cell-mediated immunity, cytokines, Viferon.

Зарегистрировано 137 случаев кори с лабораторно подтвержденным диагнозом, в том числе 94 случая, связанных с очагом инфекции в Детской городской больнице. Возрастной состав заболевших в очаге: дети до 2 лет — 57 чел. (60,6%), 3–14 лет — 15 чел. (16%), 15–17 лет — 2 чел. (2,1%); взрослые — 20 чел. (21,3%), в том числе медперсонал — 8 чел. (40%), родители — 12 чел. (60%). В 2013 г. корью заболело 15 чел. (показатель на 100 тыс. чел. — 0,30). В 2014 г. заболело 39 чел. (показатель на 100 тыс. чел. — 0,78). Непривитые против кори составили 32 чел. (82%). Среди заболевших дети от 0 до 17 лет — 20 чел. (51,2%, показатель 2,80), непривитые — 16 чел. (80%). Взрослых заболело корью — 19 чел. (48,8%), из них непривитые — 16 чел. (84,1%). В 2015 г. корью заболело 3 чел. (взрослые, завозные случаи) — показатель на 100 тыс. чел. составил 0,06.

Вирус кори обладает выраженной иммуносупрессивной активностью: способствует синтезу и продукции Th-2-цитокинов (IL-4, IL-10, IL-13), ингибирует синтез и продукцию IL-12 [11,12]. Он также индуцирует продукцию растворимых медиаторов, которые конкурируют с интерферонами первого типа, вызывают снижение продукции цитокинов, определяющих ответ по Th-1 типу и переключаются иммунный ответ на Th-2 тип, который является неэффективным при борьбе с вирусными инфекциями [13–16].

**Цель исследования** — изучить клинико-иммунологическую эффективность различных видов терапии детей, больных корью.

## Материалы и методы

Настоящее исследование проведено в 2012–2015 гг. на базе Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова и инфекционных отделений №1 — № 2 Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Под нашим наблюдением находилось 34 ребенка в возрасте от 1 года до 7 лет с диагнозом: «Корь, среднетяжелая степень тяжести». Все дети с учетом проводимой терапии были раз-

делены на две группы. Группу сравнения составили 18 чел. (52,9%), которые получали только базисную терапию (патогенетическую, симптоматическую). В основную группу вошли 16 чел. (47,1%), которые получали комбинированную терапию (базисная + Виферон). Виферон (ООО «ФЕРОН», Россия) — комбинированный противовирусный и иммуностимулирующий препарат человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b. Виферон разработан и внедрен в педиатрическую практику профессором В.В. Малиновской и зарегистрирован на территории России в 1996 г. [17]. Препарат вводили per rectum в свечах в течение 5 сут. подряд по 150 000 МЕ 2 раза в день. Все пациенты хорошо перенесли терапию препаратом Виферон; побочных эффектов не выявлено. В обеих наблюдаемых группах дети были сопоставимы по возрасту, степени тяжести и характеру течения кори. Иммунологическое обследование пациентов (больных и здоровых) осуществлялось в Научно-исследовательской лаборатории клеточного и гуморального иммунитета Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины МЧС России. Показатели клеточного звена иммунитета (лейкоциты, лимфоциты, CD3+, CD3+CD(16+56)+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD8+, CD3-CD8+, CD3-CD(16+56), CD19+, CD25+, CD3+HLA DR+, CD(16+56)+ HLA DR+, HLA DR+, CD95+) определяли методом проточной цитометрии. Концентрации интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  (IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) в сыворотке крови, а также уровни спонтанной и индуцированной продукции данных цитокинов клетками крови больных детей определяли имму-

ноферментным методом с помощью тест-систем производства ООО «Протеиновый контур» (IFN $\alpha$ ) и ООО «Цитокин» (IFN $\gamma$ ) (Санкт-Петербург). Продукцию IFN $\gamma$  индуцировали фитогемагглютинином (ФГА), продукцию IFN $\alpha$  — добавлением в культуру клеток крови вируса болезни Ньюкасла (NDV). Чувствительность ИФА метода составляла 5–30 пг/мл. Полученные в результате проведенного исследования данные подвергали стандартной статистической обработке на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003, StatXact-v.4.01. В случае большого объема выборки и близкого к нормальному распределению варианта рассчитывали выборочное среднее значение (M), стандартную ошибку ( $\pm m$ ); данные в таблицах представляли в виде  $M \pm m$ . Оценку различий средних значений проводили параметрическими методами с использованием t-критерия Стьюдента. Оценку различий данных, полученных при анализе выборок малого объема, проводили непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона — Манна — Уитни. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Иммунологическое обследование пациентов, больных корью, в динамике болезни выявило особенности параметров клеточного звена иммунитета, подтверждающие наличие выраженной иммуносупрессии (табл. 1).

Из таблицы 1 видно, что в периоде разгара кори отмечается снижение абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов ниже референтных значений.

Таблица 1

**Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов у детей в возрасте от 1 года до 7 лет, больных корью при разных видах терапии ( $M \pm m$ , кл/мкл)**

Референтные значения показателей (кл/мкл)	В периоде разгара болезни (n = 34) (1)	В периоде реконвалесценции		Достоверность, p
		После базисной терапии (n = 18) (2)	После комбинированной терапии (базисная + виферон) (n = 16) (3)	
Лейкоциты (6000 – 10000)	5250 $\pm$ 480	6644 $\pm$ 898	7458 $\pm$ 665	p1,2 $\geq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 $>$ 0,05
Лимфоциты (2900 – 5100)	2173 $\pm$ 290	3537 $\pm$ 510	4496 $\pm$ 848	p1,2 $\geq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 $>$ 0,05
CD3+ (1800 – 3000)	1581 $\pm$ 237	2585 $\pm$ 350	3303 $\pm$ 385	p1,2 $\geq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 $>$ 0,05
CD3+CD(16+56)+ (3 – 408)	46 $\pm$ 5	53 $\pm$ 8	29 $\pm$ 4	p1,2 $\geq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 $>$ 0,05
CD3+CD4+ (900 – 2091)	846 $\pm$ 116	1822 $\pm$ 270	2114 $\pm$ 292	p1,2 $\leq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 $>$ 0,05

Референтные значения показателей (кл/мкл)	В периоде разгара болезни (n = 34) (1)	В периоде реконвалесценции		Достоверность, p
		После базисной терапии (n = 18) (2)	После комбинированной терапии (базисная + виферон) (n = 16) (3)	
CD3 + CD8 + (667 – 2040)	592±78	673±77	1006±110	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD4 + CD8 + (3 – 77)	7±1	10±1	17±2	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD3 – CD8 + (44 – 36)	20±2	83±12	56±7	p1,2 ≤ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD3 – CD(16 + 56) (232 – 765)	108±7	327±34	249±23	p1,2 ≤ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD19 + (348 – 1428)	451±37	593±66	877±103	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD25 + (43 – 306)	142±16	180±18	286±27	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
HLA DR + (348 – 1530)	549±42	653±97	1036±107	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD3 + HLA DR + (0 – 140)	84±9	54±7	127±11	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD(16 + 56) + HLA DR + (0 – 41)	20±2	18±2	14±1	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD95 (58 – 255)	87±11	177±22	154±12	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≥ 0,05 p2,3 > 0,05

Одновременно выявлено достоверное снижение числа Т-лимфоцитов. При этом клетки-эффекторы (NK, TNK, Т-клетки), на которые падает основная защита при вирусных инфекциях, находились либо на нижней границе референтного диапазона, либо выходили за их пределы. Лимфоциты с поздними активационными маркерами HLA DR + и CD 95 + находились в пределах нормальных значений, что отражает супрессию активации клеток иммунной системы.

В периоде реконвалесценции отмечалось восстановление числа лейкоцитов и лимфоцитов в обеих анализируемых группах. Количество Т-клеток также соответствовало нормальным значениям. Число Т-хелперов восстанавливалось в группе сравнения и основной группе, однако значения оказались выше у детей, получавших комбинированную терапию с Вифероном. При этом после базисной терапии число цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3 + CD8 +), осуществляющих противоинфекционную специфическую защиту, не изменялось, а в основной группе детей

их количество было достоверно повышено, что является отражением адекватного противовирусного ответа. В то же время численность TNK (CD3 + CD(16 + 56) +)-клеток по-прежнему оставалась сниженной, как в группе сравнения, так и в основной группе детей. Установлено, что число активированных NK-клеток в группе сравнения оказалось высоким, что связано, по-видимому, с незавершенностью элиминации вируса у этих детей. В основной группе детей, получавших комбинированную терапию с Вифероном, эти показатели также были повышенными. Количество В-лимфоцитов-предшественников плазматических клеток-антителопродуцентов было достоверно выше в группе детей, получавших комбинированную терапию с Вифероном, что позволяет предположить более эффективный гуморальный иммунный ответ на переносимую вирусную инфекцию. У пациентов, больных корью, также выявлены изменения параметров цитокинового звена (табл. 2).

Таблица 2

**Цитокиновый профиль у детей в возрасте от 1 года до 7 лет, больных корью, при разных видах терапии (M ± m, пг/мл)**

Референтные значения показателей (пг/мл)	В периоде разгара болезни (n = 34) (1)	В периоде реконвалесценции		Достоверность, p
		После базисной терапии (n = 18) (2)	После комбинированной терапии (базисная + виферон) (n = 16) (3)	
IFN-α спонт. (0 – 50)	27 ± 2	2 ± 0,1	9 ± 0,8	p1,2 ≤ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
IFN-α индуц. (100 – 500)	30 ± 3	97 ± 9	458 ± 47	p1,2 ≤ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
IFN-α сыв. (0 – 50)	2 ± 0,1	82 ± 8	78 ± 0,7	p1,2 ≤ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
IFN-γ спонт. (0 – 50)	21 ± 2	2 ± 0,1	2 ± 0,1	p1,2 ≤ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 ≥ 0,05
IFN-γ индуц. (1000 – 5000)	59 ± 6	303 ± 27	1655 ± 197	p1,2 ≤ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 < 0,01
IFN-γ сыв. (0 – 50)	126 ± 14	44 ± 0,4	32 ± 0,7	p1,2 ≤ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05

В периоде разгара болезни отмечается подавление функции клеток-продуцентов цитокинов (см. табл. 2). Выявленные изменения являются отражением тотальной супрессии иммунного ответа при кори у детей. В периоде разгара заболевания функциональная активность клеток иммунной системы продуцировать интерферон-α в ответ на стандартный вирус подавлена, как и индуцированная продукция интерферона-γ. В периоде реконвалесценции уровень сывороточного интерферона-α повышен, что в случае использования базисной терапии обусловлено нарушениями иммунитета, связанными с продолжающейся циркуляцией вируса. У детей, получавших комбинированную терапию с Вифероном, отмечено полноценное вос-

становление функции клеток, продуцирующих интерферон-α, что является крайне важным для состояния здоровья пациента после перенесенной кори. Достоверное повышение уровня индуцированной продукции γ-интерферона в группе детей, получавших комбинированную терапию с Вифероном, способствовало поддержанию иммунного ответа по Th-1 типу, максимально эффективному в предупреждении развития интеркуррентных вирусных и бактериальных инфекций.

Динамика восстановления иммунологических показателей после базисной терапии и комбинированной терапии с использованием Виферона обуславливала особенности клинического течения коревой инфекции (табл. 3).

Таблица 3

**Клиническая эффективность комбинированной терапии с Вифероном детей, больных корью**

Симптомы/показатели	Продолжительность клинических симптомов / динамика показателей		
	После базисной терапии	После комбинированной терапии (базисная терапия + ВИФЕРОН®)	Достоверность, p
Лихорадка, сут	6,9 ± 0,4	4,5 ± 0,3	p ≤ 0,01
Интоксикация, сут	6,9 ± 0,3	4,4 ± 0,2	p ≤ 0,01
Кашель, сут	6,8 ± 0,4	5,3 ± 0,3	p ≤ 0,05
Конъюнктивит, сут	6,5 ± 0,3	5,1 ± 0,2	p ≤ 0,05
Ринит, сут	6,5 ± 0,2	5,1 ± 0,4	p ≤ 0,05
Экзантемы, сут	6,6 ± 0,2	4,6 ± 0,3	p ≤ 0,05
Осложнения, %	27,3	14	p ≤ 0,01
Наслоение ОРВИ, %	22,2	0	p ≤ 0,001
Средний койко-день, дни	7,25 ± 0,4	5,2 ± 0,3	p ≤ 0,01

Как видно из таблицы 3, у 100% больных корью детей, получавших комбинированную терапию (базисная + Виферон), по сравнению с пациентами, получавшими только базисную терапию, выявлена существенная положительная динамика длительности основных клинических симптомов болезни. Так, у детей основной группы лихорадка составила  $4,5 \pm 0,3$  сут, интоксикация —  $4,4 \pm 0,2$  сут, а у детей группы сравнения —  $6,9 \pm 0,4$  сут и  $6,9 \pm 0,3$  сут соответственно ( $p \leq 0,01$ ). После комбинированной терапии с Вифероном отмечено также снижение длительности катарального синдрома и экзантемы ( $p \leq 0,05$ ). У больных корью детей негладкое течение за счет развития осложнений в группе сравнения встречалось почти в 2 раза чаще, средний койко-день существенно увеличивался ( $p \leq 0,01$ ). Катамнестическое наблюдение, проведенное в течение 1,5 мес. после выписки детей из стационара, показало, что в основной группе период поздней реконвалесценции протекал гладко, а в группе сравнения у 4 чел. (22,2%) наблюдалось наложение ОРВИ.

### Заключение

Таким образом, использование препарата Виферон в комбинированной терапии детей, больных корью, обуславливает более быстрое клиническое выздоровление (способствует регрессу лихорадки, интоксикации, катарального синдрома, экзантемы), существенно уменьшает частоту развития осложнений и предупреждает наложение интеркуррентных вирусных инфекций в периоде катамнестического наблюдения. Уменьшение длительности стационарного лечения детей основной группы на 2 суток определяет экономическую значимость включения интерферона альфа-2b в терапию. Установлено позитивное воздействие Виферона на показатели субпопуляционного состава лимфоцитов, а также цитокиновый профиль (уровни спонтанной и индуцированной продукции, содержание в сыворотке крови IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ ). У всех обследованных больных детей в периоде ранней реконвалесценции иммунологические показатели не достигли референтных значений, что является отражением выраженной иммуносупрессии, вызванной вирусом кори, и обуславливает необходимость дальнейшего совершенствования иммуноотропной терапии.

### Литература

1. Лобзин, Ю.В. Клинико-лабораторная диагностика инфекционных болезней : руководство для врачей / Ю.В. Лобзин. — СПб.: Фолиант, 2001. — С. 384–385.
2. Лобзин, Ю.В. Справочник по инфекционным болезням у детей / Ю.В. Лобзин — СПб.: СпецЛит, 2013. — С. 254–258.
3. Тимченко, В.Н. Клинико-эпидемиологическая эволюция и современная терапия кори у детей / В.Н. Тимченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 39–46.

4. Тимченко, В.Н. Корь у детей в современных условиях / В.Н. Тимченко [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9, № 6. — С. 12–15.

5. Информационный бюллетень ВОЗ № 286. Апрель 2012 г. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/ru/index.html>

6. Тимченко, В.Н. Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача: руководство для врачей всех специальностей / В.Н. Тимченко. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 644с.

7. Тимченко, В.Н. Корь у детей раннего возраста / В.Н. Тимченко [и др.] // Детские инфекции. — 2015. — Т. 14, № 2. — С. 52–58.

8. Топтыгина, А.П. Особенности специфического гуморального иммунного ответа против вируса кори / А.П. Топтыгина, Т.А. Мамаева, В.А. Алешкин // Инфекция и иммунитет. — 2013. — Т. 3, № 3. — С. 243–250.

9. Hickman, C.J. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals / C.J. Hickman, T.B. Hyde, S.B. Sowers, S. Mercader, M. McGrew, et al. // J. Infect. Dis. — 2011. — V. 204. — Suppl 1. — P. 549–558.

10. Об эпидемиологической обстановке в Санкт-Петербурге. URL: <http://www.78.rosпотребнадзор.ru/>

11. Goodbourn, S., Randall, R.E. The regulation of type I interferon production by paramyxoviruses / S. Goodbourn, R.E. Randall // J. Interferon Cytokine Res. — 2009. V. 29. — P. 539–547.

12. Rory D. de Vries Measles Immune Suppression: Functional Impairment or Numbers Game? / Rory D. de Vries, Rik L. de Swart // PLOS Pathogens. — 2014. — V. 10. — Issue 12. — e1004482 — P. 1-4.

13. Sato H., Yonder M., Honda T., Kai C. Morbillivirus receptors and tropism: multiple pathways for infection / H. Sato, M. Yonder, T. Honda, C. Kai // Frontiers in Microbiology. — 2012. — V. 3. — Article 75. — P. 1-9.

14. Yu, X.L. Measles virus infection in adults induces production of IL-10 and is associated with increased CD4+ CD25+ regulatory T cells. / Yu X.L., Y.M. Cheng, B.S. Shi, F.X. Qian, F.B. Wang, [et al] // J. Immunol. — 2008. — V. 181. — P. 7356–7366.

15. Caignard G. Measles virus V protein blocks Jak1-mediated phosphorylation of STAT1 to escape IFN-alpha/beta signaling. / G. Caignard, M. Guerbois, J.L. Labernardiere, Y. Jacob, [et al] // Virology. — 2007. — V. 3 — 368. — P. 351–362.

16. Chinnakannan S.K. Morbillivirus V Proteins Exhibit Multiple Mechanisms to Block Type 1 and Type 2 Interferon Signaling Pathways / S. K. Chinnakannan, S. K. Nanda, M. D. Baron // PLOS ONE. — 2013. — V. 8. — Issue 2. — e57063. — P. 1-14.

17. Малиновская, В.В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии / В.В. Малиновская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — Т. 44, № 3. — С. 36–43.

### References

1. Lobzin Ju.V. Kliniko-laboratornaja diagnostika infekcionnyh boleznej: rukovodstvo dlja vrachej / Ju.V. Lobzin. — SPb.: Foliant. — 2001. — 384-385 s.
2. Lobzin Ju.V. Spravochnik po infekcionnym boleznyam u detej / Ju.V. Lobzin — SPb.: SpecLit. — 2013. — 254-258s.
3. Timchenko V.N. Kliniko-jepidemiologičeskaja jevoljucija i sovremennaja terapija kori u detej / V.N. Timchenko, E.B. Pavlov, O.V. Bulina, A.N. Nazarova, A.N. Leonicheva, E.V. Timofeeva // Zhurnal Infektologii. — 2015. — T.7, №1. — S. 39-46.

4. Timchenko V.N. Kor' u detej v sovremennyh uslovijah / V.N. Timchenko, E.B. Pavlova, O.O. Fedjuchek, R.A. Ivanova, N.V. Pavlova, S.I. Minchenko // *Pediatricheskaja farmakologija*. — 2012. — Т. 9, №6. — С.12-15.
5. Informacionnyj bjulleten' VOZN № 286. Aprel' 2012 g. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/ru/index.html>
6. Timchenko V.N. Vozdushno-kapel'nye infekcii v praktike pediatri i semejnogo vracha: rukovodstvo dlja vrachej vseh special'nostej / V.N. Timchenko. — SPb.: SpecLit, 2007. — 644s.
7. Timchenko V.N. Kor' u detej rannego vozrasta / V.N. Timchenko, T.M. Chernova, O.V. Bulina, E.B. Pavlova, A.N. Nazarova, A.N. Leonicheva, E.V. Timofeeva // *Detskie infekcii*. — 2015. Т. 14, №2. — С. 52-58.
8. Toptygina A.P. Osobennosti specificheskogo gumoral'nogo immunnogo otveta protiv virusa kori / A.P. Toptygina, T.A. Mamaeva, V.A. Aleshkin // *Infekcija i immunitet*. — 2013. — Т. 3, №3. — С. 243–250.
9. Hickman, C.J. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals / C.J. Hickman, T.B. Hyde, S.B. Sowers, S. Mercader, M. McGrew, et al. // *J. Infect. Dis.* — 2011. — V. 204. — Suppl 1. — P. 549–558.
10. Ob jepidemiologicheskoj obstanovke v Sankt-Peterburge. URL: <http://www.78.rospotrebnadzor.ru/>
11. Goodbourn, S., Randall, R.E. The regulation of type I interferon production by paramyxoviruses / S. Goodbourn, R.E. Randall // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2009. V. 29. — R. 539–547.
12. Rory D. de Vries Measles Immune Suppression: Functional Impairment or Numbers Game? / Rory D. de Vries, Rik L. de Swart // *PLOS Pathogens*. — 2014. — V.10. — Issue 12. — e1004482 — P.1-4.
13. Sato H., Yonder M., Honda T., Kai C. Morbillivirus receptors and tropism: multiple pathways for infection / H. Sato, M. Yonder, T. Honda, C. Kai // *Frontiers in Microbiology*. — 2012. — V. 3. — Article 75. — P.1-9.
14. Yu, X.L. Measles virus infection in adults induces production of IL-10 and is associated with increased CD4+ CD25+ regulatory T cells. / Yu XL, YM Cheng, BS Shi, FX Qian, FB Wang, [et al] // *J. Immunol.* — 2008. — V. 181. — R. 7356–7366.
15. Caignard G. Measles virus V protein blocks Jak1-mediated phosphorylation of STAT1 to escape IFN-alpha/beta signaling. / G. Caignard, M. Guerbois, J.L. Labernardiere, Y. Jacob, [et al] // *Virology*. — 2007. — V. 3 — 368. — R.351–362.
16. Chinnakannan S. K. Morbillivirus V Proteins Exhibit Multiple Mechanisms to Block Type 1 and Type 2 Interferon Signalling Pathways / S. K. Chinnakannan, S. K. Nanda, M. D. Baron // *PLOS ONE*. — 2013. — V. 8. — Issue 2. — e57063. — R. 1-14.
17. Malinovskaja V.V. Novyj otechestvennyj kompleksnyj preparat Viferon i ego primenenie v perinatologii i pediatrii pri infekcionnoj patologii / V.V. Malinovskaja // *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. — 1999. — Т. 44, № 3. — С.36-43.

*Авторский коллектив:*

*Тимченко Владимир Николаевич* — заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-909-71-52, e-mail: [timchenko220853@yandex.ru](mailto:timchenko220853@yandex.ru);

*Калинина Наталия Михайловна* — главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-992-65-61, e-mail: [doctkalin@mail.ru](mailto:doctkalin@mail.ru)

*Павлова Елена Борисовна* — доцент кафедры офтальмологии с курсом клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-306-34-50, e-mail: [infarm@bk.ru](mailto:infarm@bk.ru)

*Булина Оксана Владимировна* — доцент кафедры реабилитологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-421-85-11, e-mail: [detinfection@mail.ru](mailto:detinfection@mail.ru)

*Каплина Татьяна Анатольевна* — доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-909-586-20-14, e-mail: [detinfection@mail.ru](mailto:detinfection@mail.ru)

*Леоничева Ольга Алексеевна* — ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-904-511-81-30, e-mail: [recka2007@rambler.ru](mailto:recka2007@rambler.ru)

*Выжлова Евгения Николаевна* — научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, к.б.н.; тел.: +7-916-150-34-30, e-mail: [Evizhlova@yandex.ru](mailto:Evizhlova@yandex.ru)