



УДК 616.915:614.47:616-022.36

Т. Л. Гридіна

КІР: ЗБУДНИК, ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, МОЖЛИВІ УСКЛАДНЕННЯ, ПРОФІЛАКТИКА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.915:614.47:616-022.36

Т. Л. Гридіна

КОРЬ: ВОЗБУДИТЕЛЬ, ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Отсутствие специфической этиотропной терапии в отношении вируса кори делает наиболее целесообразной стратегией управления этой инфекцией вакцинопрофилактику. Современные живые аттенуированные вакцины против кори способствуют формированию стойкого иммунитета, но для обеспечения эпидемического благополучия и предотвращения распространения инфекции среди населения вакцинация должна охватывать не менее 95 %. Снижение этого показателя до 93 % может приводить к развитию эпидемических вспышек, что наблюдается сейчас в Украине. Недостовверная информация о возможных рисках применения вакцин у детей приводит к уменьшению количества вакцинированного населения, а это, в свою очередь, повышает возможное количество инфицированных, заболевших. Поэтому для достижения глобальной цели — элиминации кори в целом ВОЗ рекомендует улучшать как меры по вакцинопрофилактике, так и систему лабораторной службы для контроля за распространением этой инфекции.

Ключевые слова: корь, профилактика, контролируемые инфекции.

UDC 616.915:614.47:616-022.36

T. L. Grydina

MEASLES: THE CAUSATIVE AGENT, FEATURES OF PATHOGENESIS, POSSIBLE COMPLICATIONS, PROPHYLAXIS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The lack of specific etiotropic therapy for measles virus makes vaccine prevention the most appropriate strategy for managing this infection. Modern live attenuated measles vaccines provide the formation of a strong immunity, but to ensure epidemic well-being and prevent the spread of infection among the population, vaccination should cover at least 95 %. Reduction of this indicator to 93% can lead to the development of epidemic outbreaks, which is now observed in Ukraine. Unreliable information about the possible risks of using vaccines in children leads to a decrease in the number of vaccinated people. In turn, this increases the possible number of infected, diseased. Therefore, WHO recommends improving both vaccine prevention measures and a laboratory service system to control the spread of this infection in order to achieve the global goal of eliminating measles as a whole.

Key words: measles, prevention, controlled infections.

Вступ

У всі часи розвитку людини кір завжди був інфекцією з високим ступенем захворюваності та смертності. Рівень смертності у 20-х роках ХХ ст. сягав 30 % від усіх інфікованих

осіб [1]. Нині, завдяки розвитку системи охорони здоров'я, цей показник зменшився до 0,5 % у розвинених країнах. У країнах з низьким соціальним рівнем і недостатньо розвиненим рівнем медичної допомоги цей показник може сягати 10 %, а інколи підніматись і до 20–30 % [2]. Розробка вакцин

та поширення імунізації сприяли зниженню показників смертності від кору на 60–75 %, зокрема серед дітей до 5 років — на 25 % [3].

Незважаючи на наявність вакцин, збудник вірусу кору продовжує залишатися причиною захворювань, які можуть призводити до смерті дітей та

© Т. Л. Гридіна, 2018



дорослих. У популяціях з ендемічним вірусним розповсюдженням кір частіше стає хворобою дитинства, оскільки особи, що вижили після захворювання, набувають довічного імунітету [4]. За даними ВООЗ, за період з 2000 по 2015 рр. саме завдяки вакцинації було попереджено приблизно 20,3 млн випадків смертей від кору. Однак незважаючи на це, у 2015 р. в світі було зареєстровано 134 200 випадків смерті від кору [5].

Спираючись на дані кінця вересня 2018 р. Центру громадського здоров'я МОЗ України, за 40 тиж. поточного року на кір в країні захворіли 32 489 людей, серед яких 13 013 дорослих і 19 476 дітей. Усього з початку року від ускладнень кору в Україні померло 14 людей: десятеро дітей і четверо дорослих [6]. Виникла потреба в розробці нових профілактичних і терапевтичних стратегій щодо боротьби з цією інфекцією.

Метою цього дослідження було докладне вивчення сучасної наукової інформації щодо збудника кору, розвитку інфекційного процесу, викликаного цим збудником, більш глибоке та докладне розуміння патогенезу кору, а також розвитку можливих тяжких ускладнень, які виникають внаслідок цього захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз наукової літератури, інтернет-ресурсів з метою доведення обґрунтованої необхідності проведення профілактичних щеплень проти кору для запобігання захворюваності та розповсюдженню інфекції серед населення на підставі сучасного розуміння як патогенезу кору, так і розвитку можливих тяжких усклад-

нень, які можуть розвинути внаслідок цього захворювання.

Результати дослідження та їх обговорення

Кір — висококонтagioзне інфекційне захворювання, на яке раніше, до широкого застосування вакцин, хворіли більшість людей в дитячому віці [1]. Збудником цієї інфекції є вірус кору (*Measles virus*), який належить до роду *Morbillivirus* родини *Paramyxoviridae*. Це група плейоморфних вірусів, близько 150 нм в діаметрі, що мають складний оболонковий суперкапсид з поверхневими глікопротеїдами Н та F. Н-білок (гемаглютинін) відповідає за прикріплення до залишків сілових кислот чутливих клітин, а F-білок ініціює процес злиття вірусної оболонки з мембраною клітини-хазяїна. З внутрішнього боку оболонки віріон містить матриксний білок М. Нуклеокапсид представлений комплексом несеgmentованої негативної молекули РНК з головним білком нуклеокапсиду (N), фосфопротеїду (P) та РНК-залежної-РНК-полімерази (L) [7; 8]. Розмір геному становив 16 000 нт, геном містить шість генів, з яких здійснюється зчитування інформації. Блоки транскрипції приводять до утворення не менше восьми білків за допомогою альтернативної рамки зчитування та редагування РНК [7–9].

Після проникнення нуклеокапсиду до цитоплазми шляхом злиття оболонок чутливої клітини та вірусу відбувається синтез мРНК за участі вірусної полімерази L. У подальшому на мембранозв'язаних рибосомах клітини-хазяїна відбувається синтез вірусних білків, які піддаються післятрансляційному процесингу (глюкозуванню, утворенню три- або тетрамерів, а іноді й протеолі-

зу) та транспортуються на поверхню клітинної мембрани. Після накопичення певної кількості вірусних білків відбувається реплікація дочірньої вірусної РНК, далі — процеси збирання зрілих віріонів і виходу їх з клітини шляхом брунькування [10].

Вірус кору є високоінфекційним, швидко розповсюджується серед чутливого населення повітряно-краплинним шляхом [7; 8]: 90 % невакцинованих людей можуть захворіти після контакту з хворим. Крім клітин дихального тракту, збудник має тропізм до клітин імунної системи, а також до клітин нервової системи. Вірус взаємодіє з клітинами хазяїна, що мають на своїй поверхні такі рецептори: сигнальні молекули активації лімфоцитів (SLAM), які експресуються на імунних клітинах; мембранний кофакторний білок (CD46), що експресується на епітеліальних клітинах, та третій передбачуваний рецептор, який відрізняється від двох попередніх і відповідає за розмноження вірусу кору виключно в організмі людини [8; 10–12].

На ранніх етапах корової інфекції вірус репродукується в клітинах дихального шляху, після чого спостерігається первинна віремія, яка призводить до інфікування клітин не тільки респіраторного тракту, але й кон'юнктиви, лімфатичної системи, ендотелію судин, центральної нервової системи (ЦНС). Далі може спостерігатись вторинна віремія [7; 8].

Класичними ознаками та симптомами кору є гарячка та катаральні прояви, сухий нав'язливий кашель, назальні виділення, кон'юнктивіт, фотофобія. Специфічними патогномічними ознаками катарального періоду розвитку корової інфекції є поява на 2-гу–3-тю



добу специфічних плям Бельського — Філатова — Коплика, які виглядають як білуваті зернята слизової оболонки рота напроти корінних зубів, оточені тонкою межею гіперемії. Їхня поява пов'язана з наявністю вогнищ некрозу в базальних відділах слизової оболонки. Згодом, на 3-й—4-й день, з'являється характерна висипка у вигляді екзантеми з поетапними її проявами на певних ділянках тіла, яка супроводжується посиленням гарячки. Надалі п'ятнисто-папульозна висипка може зливатись, а в подальшому супроводжуватися появою пігментації [7; 8].

Вірус кору достатньо ефективно може розмножуватись у клітинах імунної системи після первинного розмноження вірусу в клітинах верхніх дихальних шляхів [13]. При цьому він переважно інфікує лише певні імунні клітини, які мають на поверхні клітинний рецептор CD150, у тому числі Т-лімфоцити пам'яті, дендритні клітини [9; 11—14]. Крім того, вірус кору може також розмножуватись у вторинних і третинних лімфоїдних тканинах, зокрема, у фолікулярних та маргінальних В-лімфоцитах [15]. Усе це призводить до гибелі імункомпетентних клітин, саме тому кір асоціюється з лімфопенією [14—18] та розповсюдженням виснаженням лімфоцитів у лімфоїдних тканинах [16].

Окрім того, захворювання на кір часто супроводжується ослабленням імунітету не тільки через ураження імункомпетентних клітин, але й через порушення синтезу цито- та хемокінів, які регулюють імунну відповідь [19]. Відбувається розлад синтезу гамма-інтерферону та інших хемокінів, що, в свою чергу, призводить як до порушення імунної відповіді під час інфекції, так і до імунно-

дефіцитного стану в цілому [18; 20].

Розвиток імуносупресії, яка виникає на різних рівнях, може продовжуватись від кількох тижнів до місяців та є важливою відмінністю морбілівірусних інфекцій, що пояснює велику кількість летальних випадків при цій інфекції [19]. Саме розвиток імуносупресії найчастіше призводить до розвитку бактеріальних ускладнень у вигляді пневмонії, бактеріальної інфекції середнього вуха [10]. Однак кількість лімфоцитів може й нормалізуватись вже протягом тижня після зменшення проявів клінічних симптомів.

У більшості випадків кір є інфекцією, при якій продукується велика кількість вірусспецифічних клітинних і гуморальних факторів захисту, які сприяють формуванню у переохворілих осіб довічного імунітету [16; 21]. Антивірусні антитіла, які виконують захисну роль і нейтралізуючу функцію, запобігають розповсюдженню вірусу серед чутливих клітин, тимчасом як вирішальне значення для процесу одужання мають цитотоксичні Т-лімфоцити, що сприяють знищенню інфікованих клітин, запобігаючи репродукції вірусу в них та утворенню дочірнього вірусного потомства [14; 16; 22]. Заключна фаза одужання пов'язана з підвищенням лімфопроліферації та збільшенням лімфатичних вузлів [16]. Таким чином, імунна система достатньо ефективно обмежує реплікацію вірусу кору та позбувається інфікованих вірусом клітин.

Крім уражень імункомпетентних клітин, при кору можуть спостерігатися гострі та відстрочені неврологічні ускладнення, які проявляються у вигляді прямого інфікування ней-

ронів, імуніопосередкованого постінфекційного енцефаліту та підгострого склерозивного паненцефаліту (ПСП), пов'язаного з довгостроковою вірусною персистенцією [7]. Гострий енцефаліт як наслідок перенесеної корової інфекції трапляється в 1 випадку з 1000; 25 % таких пацієнтів помирають, а 33 % пацієнтів, які вижили, мають хронічні ускладнення [23]. Основним патологічним механізмом такого захворювання вважається формування аномальної імунної відповіді на основний білок мієлін, оскільки зазвичай в ЦНС виявляється незначна кількість інфікованих клітин [24]. Якщо ж вірус не знищується, починається фокальне інфікування нейронів і гліальних клітин у сірій та білій речовині через чотири-п'ять тижнів після зараження, що супроводжується початком демієлінізації у цих ділянках [24]. В літературі з'являється все більше доказів, що така демієлінізація, в першу чергу, виникає через формування противірусної імунної відповіді в ЦНС [25]. Саме довготривала персистенція вірусу кору в організмі осіб, які перенесли в дитинстві захворювання, може призводити до розвитку ПСП.

Початок захворювання на ПСП реєструється через кілька тижнів, місяців, або, інколи, й років, після гострої корової інфекції та, зазвичай, супроводжується судомами [26; 27]. Слід наголосити, що найчастіше такий вид ускладнення спостерігається в осіб, які були інфіковані у перший рік життя, та реєструється з частотою один випадок на 10 000 [27]. Захворювання повільно прогресує з демієлінізацією кількох ділянок мозку. Першочергові симптоми проявляються у поведінкових змінах та супроводжуються міо-



клонічними нападами, які незмінно ведуть до смерті [24]. Також ПСП характеризується церебральною дисфункцією, що виникає протягом місяців, а іноді й років, яка поступово прогресує. Невропатологія супроводжується нейронною демієлінізацією, яка уражає кору головного мозку, гіпокамп, базальні ганглії, стовбур мозку та спинний мозок [1; 27]. Наявність високого титру антивірусних антитіл в організмі таких осіб не призводить до імунологічного контролю інфекційного процесу у ЦНС, який може розвиватись у пацієнтів під час ПСП.

Найчастіше ПСП уражає осіб з ослабленим імунітетом і трапляється у ВІЛ-інфікованих дітей, хворих на лейкемію, пацієнтів, які перенесли імуносупресивну терапію [28]. Дотепер не існує специфічної терапії таких постінфекційних ускладнень ЦНС [24].

Виділення й культивування вірусу кору на культурі клітин привело до розробки першої вакцини проти кору в 1963 р. [1]. Насамперед, були розроблені як жива, так і інактивована вакцини. Проте інактивована вакцина забезпечувала лише короточасний захист і незначну імунну відповідь [1]. Жива атенуйована вакцина зі штаму Edmonston була достатньо реактогенною, тому її часто застосовували разом з гамма-глобуліном [1].

У подальшому шляхом пасивування цього штаму на клітинних культурах вдалося створити такі комерційні вакцини: Edmonston Zagreb, Schwarz, AIK-C, Moraten, Attenuvax и Rubeovax Edmonston Zagreb, Schwarz, AIK-C, Moraten, Attenuvax, Rubeovax, Ленінград-16 та КАМ-70 [30]. Ці атенуйовані вакцини були менш реактогенними й не потребували одно-

часного застосування глобулінів [29; 30].

Застосування безпечних та ефективних живих атенуйованих противірусних вакцин сприяло значному зниженню захворювань на кір, а також зменшенню смертності від цієї інфекції [30]. Однак вже у 2014 р. через зниження відсотка вакцинованого населення підвищилась кількість летальних випадків від кору в світі, що пов'язано з дефіцитом коштів для проведення вакцинації у країнах, які розвиваються, та з розвитком так званого руху антивакцинаторів у економічно розвинених країнах [31]. Зниження кількості вакцинованих осіб призвело до збільшення випадків захворювання на цю інфекцію, підвищення кількості захворілих у Північній Америці та Європі, що ставить під загрозу вдалість загальної кінцевої мети, яка полягає у викорененні кору як такого [32].

У країнах, де прошарок вакцинованого населення є низьким, епідемії можуть спостерігатись кожні 2–3 роки. У період між 2000 та 2008 рр. щорічна кількість смертей від кору знизилась з 733 000 до 164 000 осіб, оскільки в 2009 р. охоплення вакцинацією в усьому світі сягало 82 % [5]. Єдиним резервуаром вірусу кору є людина, тому саме за допомогою вакцинації можна досягти глобальної ліквідації цієї інфекції, аналогічно до ліквідації такої вірусної інфекції, як віспа [33].

Висновки

Відсутність специфічної етіотропної терапії по відношенню до вірусу кору, як і до більшості вірусних інфекцій, робить найбільш доцільною стратегією боротьби з цією інфекцією вакцинопрофілактику. Сучасні живі атенуйовані вакцини про-

ти кору, які зазвичай застосовують у комбінації з вакцинами проти вірусів паротиту та краснухи для дітей у віці 1 та 6 років, приводять до формування стійкого імунітету. Але для забезпечення епідемічного благополуччя і запобігання розповсюдженню інфекції серед населення вакцинацією повинно бути охоплено не менш як 95 % людей [33]. Зниження цього показника до 93 % може призводити до ризику спалаху кору, що й спостерігається нині в Україні. Недостовірна інформація щодо можливих ризиків застосування вакцин у дітей призводить до зменшення відсотка вакцинованого населення, підвищує можливу кількість інфікованих, що становить небезпеку інфікування та розвитку хвороби, яка має високий показник летальності.

Тому стратегічна консультативна група експертів ВООЗ рекомендує приділяти підвищену увагу поліпшенню системи імунізації в світі у цілому з метою досягнення глобальної мети — елімінації кору в усьому світі, а також вдосконалювати глобальну мережу лабораторної служби для своєчасної діагностики та запобігання розповсюдженню цієї інфекції.

Ключові слова: кір, профілактика, контрольовані інфекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Naim H. Y. Measles virus: A pathogen, vaccine, and a vector. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015. № 11 (1). P. 21–26. <http://doi.org/10.4161/hv.34298>.
2. Measles, World Health Organization Fact sheet N 286. Retrieved June 28, 2012; Updated February 2014.
3. Millennium Development Goals. United Nations. Retrieved 18 March 2013.
4. De Vries R. D., Duprex W. P., de Swart R. L. Morbillivirus Infections. An Introduction. *Viruses*. 2015. № 7 (2). P. 699–706. doi.org/10.3390/v7020699.



5. WHO factsheet on measles. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>
6. Оперативні дані щодо захворюваності на кір: 40-й тиждень, 9 жовтня 2018. URL: <http://moz.gov.ua/article/news/operativni-dani-zahvorjivanosti-na-kir-40-tizhden>.
7. Murray P. R., Rosenthal K. S., Pfaller M. A. Medical microbiology. Elsevier, 2015. P. 476–480.
8. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis / B. M. Laksono et al. *Viruses*. 2016. № 8 (8). P. 210. doi:10.3390/v8080210/
9. Randall R. E., Griffin D. E. Within host RNA virus persistence: mechanisms and consequences. *Curr Opin Virol*. 2017. № 23. P. 35–42.
10. Griffi D. E., Knipe D. M., Howley P. M. Measles virus. In Fields Virology, Eds.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2013. P. 1042–1069.
11. Risk of infection East and South-west Asia (Report). Occucare International. May 16, 2012. P. 6.
12. Measles virus epitope presentation by HLA: Novel insights into epitope selection, dominance, and microvariation / I. M. Schellens et al. *Front. Immunol*. 2015. № 6. P. 546.
13. Measles immune suppression: lessons from the macaque model / R. D. de Vries et al. *PLoS Pathog*. 2012. № 8. P. 1002885.
14. Evolution of T Cell Responses during Measles Virus Infection and RNA Clearance / A. N. Nelson et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, A. P. 11474.
15. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality / M. J. Mina et al. *Science*. 2015. № 348. P. 694–699.
16. Griffin D. E. The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity. *Viruses*. 2016. № 8 (10). P. 282; doi:10.3390/v8100282
17. Avota E., Koethe S., Schneider-Schaulies S. Membrane dynamics and interactions in measles virus dendritic cell infections. *Cell Microbiol*. 2013. № 15 (2). P. 161–169. doi: 10.1111/cmi.12025.
18. Schlee M., Hartmann G. Discriminating self from non-self in nucleic acid sensing. *Nat Rev Immunol*. 2016. № 16(9). P. 566–580.
19. Plasma Cytokines and Chemokines in Zambian Children With Measles: Innate Responses and Association With HIV-1 Coinfection and In-Hospital Mortality / W. W. Lin et al. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017. Vol. 215 (5). P. 830–839. PMC. Web. 20 Oct. 2018.
20. Schneider W. M., Chevillotte M. D., Rice C. M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*. 2014. № 32. P. 513–545.
21. Iwasaki A., Schneider W. M., Chevillotte M. D., Rice C.M. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol*. 2015. № 16 (4). P. 343–53.
22. Measles virus suppresses RIG-I-like receptor activation in dendritic cells via DC-SIGN-mediated inhibition of PP1 phosphatases / A. W. Mesman et al. *Cell Host Microbe*. 2014. № 16 (1). P. 31–42
23. Moss W. J., Griffin D. E. Measles. *Lancet*. 2012. № 379. P. 153–164.
24. Griffin D. E. Measles virus and the nervous system. *Handb. Clin. Neurol*. 2014. № 123. P. 577–590.
25. Seehusen F., Baumgartner W. Axonal pathology and loss precede demyelination and accompany chronic lesions in a spontaneously occurring animal model of multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2010. № 20. P. 551–559.
26. Schönberger K., Ludwig M. S., Wildner M., Weissbrich B. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: A risk estimation. *PLoS ONE*. 2013. № 8. P. 68909.
27. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis and chronic viral encephalitis. *Handb Clin. Neurol*. 2013. № 112 (1183). P. 9. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00039-8>.
28. Hardie D. R., Albertyn C., Heckmann J. M., Smuts H. E. Molecular characterisation of virus in the brains of patients with measles inclusion body encephalitis (MIBE). *Virology*. 2013. № 10. P. 283.
29. Sequence and immunogenicity of a clinically approved novel measles virus vaccine vector / A. Zuniga et al. *Hum. Vaccin. Immunother*. 2013. № 9. P. 607–613. <http://dx.doi.org/10.4161/hv.23242>.
30. Griffin D. E. Measles Vaccine. *Viral Immunology*. 2018. ahead of print <http://doi.org/10.1089/vim.2017.0143>.
31. Durrheim D. N., Crowcroft N. S., Strebel P. M. Measles. The epidemiology of elimination. *Vaccine*. 2014. № 32. P. 6880–6883. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.061.
32. Cutts F. T., Lessler J., Metcalf C. J. Measles elimination: Progress, challenges and implications for rubella control. *Expert Rev. Vaccines*. 2013. № 12. P. 917–932.
33. Holzmann H., Hengel H., Tenbusch M., Doerr H. W. Eradication of measles: Remaining challenges. *Med. Microbiol. Immunol*. 2016. № 205. P. 201–208.

REFERENCES

- Naim H.Y. Measles virus: A pathogen, vaccine, and a vector. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015; 11 (1): 21-26. <http://doi.org/10.4161/hv.34298>.
- Measles, World Health Organization Fact sheet N 286. Retrieved June 28, 2012; Updated February 2014.
- Millennium Development Goals. United Nations. Retrieved 18 March 2013.
- De Vries R.D., Duprex W.P., de Swart R. L. Morbillivirus Infections: An Introduction. *Viruses* 2015; 7 (2): 699-706. <http://doi.org/10.3390/v7020699>.
- WHO factsheet on measles. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>
- Ministry of Health of Ukraine. Operational data on measles incidence: 40th week. URL: <http://moz.gov.ua/article/news/operativni-dani-zahvorjivanosti-na-kir-40-tizhden> Accessed: October 9, 2018. (in Ukrainian).
- Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, Michael A. Pfaller. Medical microbiology. Elsevier. 2015: 476-480.
- Laksono B.M., de Vries R.D., McQuaid S., Duprex W.P., de Swart R.L. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. Plemper RK, ed. *Viruses*. 2016; 8 (8): 210. doi:10.3390/v8080210/
- Randall R.E., Griffin D.E. Within host RNA virus persistence: mechanisms and consequences. *Curr Opin Virol*. 2017; 23: 35-42.
- Griffin D.E. Measles virus. In Fields Virology; Knipe, D. M., Howley, P.M., Eds.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2013. P. 1042-1069.
- Risk of infection East and South-west Asia (Report). Occucare International. May 16, 2012; 6.
- Schellens I.M., Meiring H.D., Hoof I., Spijkers S.N., Poelen M.C.M., van Gaans-van den Brink et al. Measles Virus Epitope Presentation by HLA: Novel Insights into Epitope Selection, Dominance, and Microvaria-



tion. *Frontiers in Immunology* 2015; 6: 546. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00546>.

13. de Vries R. D., McQuaid S., van Amerongen G., Yuksel S., Verburgh R.J., Osterhaus A.D., Duprex W.P., de Swart R.L. Measles immune suppression: Lessons from the macaque model. *PLoS Pathog.* 2012; 8: e1002885

14. Nelson A.N., Putnam N., Hauser D., Baxter V.K., Adams R.J., Griffin D.E. Evolution of T Cell Responses during Measles Virus Infection and RNA Clearance. *Scientific Reports.* 2017; 7, Article number: 11474.

15. Mina M.J., Metcalf C.J., de Swart R.L., Osterhaus A.D., Grenfell B.T. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science* 2015; 348: 694-699.

16. Diane E. Griffin The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity. *Viruses* 2016; 8 (10): 282; doi:10.3390/v8100282.

17. Avota E., Koethe S., Schneider-Schaulies S. Membrane dynamics and interactions in measles virus dendritic cell infections. *Cell Microbiol.* 2013; 15 (2): 161-169. doi: 10.1111/cmi.12025.

18. Schlee M., Hartmann G. Discriminating self from non-self in nucleic acid sensing. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16 (9): 566-80. PubMed Abstract Publisher Full Text | F1000 Recommendation

19. Lin W.W., Nelson A.N1, Ryon J.J., Moss W.J., Griffin D.E. Plasma Cytokines and Chemokines in Zambian Children With Measles: Innate Respon-

ses and Association With HIV-1 Coinfection and In-Hospital Mortality. *The Journal of Infectious Diseases.* 2017; 215 (5): 830-839. PMC. Web. 20 Oct. 2018.

20. Schneider W.M., Chevillotte M.D., Rice C.M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol.* 2014; 32: 513-545.

21. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol.* 2015; 16 (4): 343-53.

22. Mesman A.W., Zijlstra-Willems E.M., Kaptein T.M., de Swart R.L., Davis M.E., Ludlow M., Duprex W.P., Gack M.U., Gringhuis S.I., Geijtenbeek T.B. Measles virus suppresses RIG-I-like receptor activation in dendritic cells via DC-SIGN-mediated inhibition of PP1 phosphatases. *Cell Host Microbe.* 2014; 16 (1): 31-42.

23. Moss W.J., Griffin D.E. Measles. *Lancet.* 2012; 379: 153-164.

24. Griffin D.E. Measles virus and the nervous system. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 123: 577-590.

25. Seehusen F., Baumgartner W. Axonal pathology and loss precede demyelination and accompany chronic lesions in a spontaneously occurring animal model of multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 2010; 20: 551-559.

26. Schönberger K., Ludwig M.S., Wildner M., Weissbrich B. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: A risk estimation. *PLoS ONE.* 2013; 8: 68909.

27. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis and chronic viral en-

cephalitis. *Handb Clin. Neurol.* 2013; 112: 1183-9; <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00039-8>.

28. Hardie D.R., Albertyn C., Heckmann J.M., Smuts H.E. Molecular characterisation of virus in the brains of patients with measles inclusion body encephalitis (MIBE). *Virology.* 2013; 10: 283.

29. Zuniga A., Liniger M., Morin T.N., Marty R.R., Wiegand M., Ilter O., Weibel S., Billeter M.A., Knuchel M.C., Naim H.Y. Sequence and immunogenicity of a clinically approved novel measles virus vaccine vector. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2013; 9: 607-13; <http://dx.doi.org/10.4161/hv.23242>.

30. Griffin D.E. Measles Vaccine *Viral Immunology* 2018. ahead of print. <http://doi.org/10.1089/vim.2017.0143>.

31. Durrheim D.N., Crowcroft N.S., Strebel P. M. Measles — The epidemiology of elimination. *Vaccine* 2014; 32: 6880-6883. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.061.

32. Cutts F.T., Lessler J., Metcalf C.J. Measles elimination: Progress, challenges and implications for rubella control. *Expert Rev. Vaccines* 2013; 12: 917-932.

33. Holzmann H., Hengel H., Tenbusch M., Doerr H. W. Eradication of measles: Remaining challenges. *Med. Microbiol. Immunol.* 2016; 205: 201-208.

Надійшла до редакції 05.10.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Р. Гайдей,
дата рецензії 22.10.2018

