

МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСШАЯ ШКОЛА МЕДИЦИНЫ

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ ИМ. И. К. АХУНБАЕВА**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА**

Диссертационный совет Д 14.22.654

На правах рукописи
УДК 616.915-085-053.2

ЧЕЧЕТОВА СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА

**КОРЬ И КОРЕПОДОБНЫЕ ЭКЗАНТЕМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
(ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Бишкек – 2024

Работа выполнена на кафедре детских инфекционных болезней Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева.

Научный консультант: **Кадырова Рахат Мавлютовна**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры детских инфекционных
болезней Кыргызской государственной
медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

Официальные оппоненты: **Алексеев Владимир Петрович**
доктор медицинских наук, профессор,
проректор по административной и лечебной работе
Международной высшей школы медицины

Тобокалова Сапарбу Тобокаловна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая курсом инфекционных болезней
Кыргызского государственного медицинского
института переподготовки и повышения
квалификации им. С. Б. Даниярова

Халматова Барно Турдиходжаевна
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры клинических дисциплин
Ташкентского международного университета Кимё

Ведущая организация: Кыргызско-Российский Славянский университет
им. Б. Н. Ельцина, кафедра педиатрии (720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44).

Защита состоится «24» мая 2024 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.22.654 по защите диссертации на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Международной высшей школе медицины, соучредители Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева и Национальный центр охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики по адресу: 720054, г. Бишкек, ул. Итергельпо, 1ф, конференц-зал. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-bfw-jbt-k7a>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Международной высшей школы медицины (720054, г. Бишкек, ул. Итергельпо, 1 ф), Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Национального центра охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720038, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 190) и на сайте: <https://www.vak.kg>

Автореферат разослан «22» апреля 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник



А. О. Атыканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Корь и кореподобные заболевания у детей и подростков долгие годы были и остаются актуальной проблемой медицины во всем мире, в том числе и в Кыргызстане [Е. Г. Баймуратова с соавт., 2017; М. М. Баялиева с соавт., 2015]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поставила задачу элиминации кори во всем мире в XXI веке [О ситуации по кори в европейских странах и Российской Федерации в 2017 год, информация роспотребнадзора от 07.12.2017]. Для решения поставленной задачи необходимо достижение охвата профилактическими прививками против кори и краснухи не менее 95,0% населения, мониторинг заболеваемости, качество (сроки, современные методы лабораторной диагностики) диагностики инфекции. Несмотря на включение с 1963 года в календарь профилактических прививок вакцинации против кори и широкий охват вакцинацией, крупные эпидемии кори происходили каждые 2–3 года, ежегодно насчитывалось 2,6 миллиона случаев смерти от этого заболевания [А. А. Голубкова с соавт., 2017; В. А. Иванова с соавт., 2019].

По данным Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ДПЗиГСЭН) КР в 2011 году было зарегистрировано 221 случай кори, в 2015 - 17779 случаев, в 2019 - 2380 случаев [протокол заседания штаба Министерства Здравоохранения по локализации и предотвращению дальнейшего распространения случаев кори в Республике от 20.08.2019 года, г. Бишкек]. В период 2020-2021 гг. в связи с пандемией коронавирусной инфекции, регистрация кори на территории Кыргызстана практически не проводилась.

В тоже время, характерная для кори пятнисто-папулезная сыпь может наблюдаться и у больных с другими заболеваниями, такими как краснуха, парвовирусная и энтеровирусная инфекции, ОРВИ с аллергическими высыпаниями, поэтому в период эпидемического подъема кори возникает необходимость в проведении четкой дифференциальной диагностики [В. А. Доскин, 2012; Н. И. Нисевич, 2013; О. С. Киценко, 2016].

До настоящего времени было недостаточно публикаций в Кыргызской Республике о дифференциальной диагностике кореподобных экзантем, также продолжается поиск методов их ранней диагностики и схем патогенетической терапии [Я. А. Смеликов с соавт., 2013; Б. М. Таджиев, 2019]. В тоже время необходимо учитывать вероятность риска развития тяжелой, осложненной формы кори, которая увеличивает затраты на курс лечения на 3012 сомов на одного больного, в то время, как на вакцинацию и ревакцинацию одного больного расходуется 180 сом (в Кыргызской Республике стоимость коревой вакцины около 90 сомов на одного больного) [протокол заседания штаба Министерства Здравоохранения по локализации и предотвращению дальнейшего распространения случаев кори в Республике от 03.04.2024 года, г. Бишкек].

Поэтому вакцинация является более эффективным и экономически обоснованным подходом к предотвращению заболеваний. Отсутствие углубленного анализа современной эпидемической ситуации в стране по кори, её клинических особенностей, выявления этиологического фактора кореподобных заболеваний у детей и подростков, определили выбор темы настоящего научного исследования.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Тема диссертационной работы является инициативной.

Цель исследования. Выявить клинико-лабораторные особенности кори и кореподобных вирусных экзантем у детей и подростков для разработки лечебно-профилактических мероприятий и снижения риска развития осложнений и неблагоприятных исходов.

Задачи исследования:

1. Определить этиологическую структуру, эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности кори и кореподобных вирусных экзантем у детей и подростков.

2. Выявить факторы риска развития тяжелых форм кори и кореподобных вирусных экзантем у детей и подростков.

3. Изучить состояние иммунного статуса у больных с корью и кореподобными вирусными экзантемами.

4. Оптимизировать схемы лечения и профилактики кори и кореподобных вирусных экзантем в зависимости от этиологического фактора.

5. Разработать алгоритм ведения больных корью и кореподобными вирусными экзантемами у детей и подростков.

Научная новизна полученных результатов:

1. Впервые в Кыргызстане получены новые данные об этиологической структуре кореподобных экзантем у детей и подростков, где достоверно преобладала корь (73,6%) по сравнению с другими вирусными инфекциями (26,4%), такими как краснуха, парвовирусная инфекция В-19, энтеровирусная экзантема, ОРВИ с аллергической сыпью.

2. Выявлено, что корь и кореподобные вирусные экзантемы у детей и подростков регистрируются в течение всего года, т.е. стерлась сезонность заболеваний и отмечается тенденция роста внутрибольничного инфицирования у детей.

3. Определены клинико-лабораторные критерии диагностики современной кори и наиболее часто встречающихся кореподобных вирусных экзантем у детей и подростков в Кыргызстане (выраженность лихорадки, интоксикации, катаральных явлений, поражение глаз, особенности высыпаний на коже, положительный результат ИФА, иммунохроматографического анализа - ИХА на специфические IgM и ПЦР диагностика).

4. Впервые рассчитан относительный риск развития тяжелых форм болезни и осложнений в зависимости от этиологического фактора инфекции.

Выявлено, что статистически значимо чаще тяжелые формы и осложнения регистрировались у больных с корью и парвовирусной инфекцией В-19.

5. Установлено, что при среднетяжелой и тяжелой формах кори у детей развивается Т-клеточная недостаточность, которая характеризуется тенденцией к снижению относительного числа CD3+, CD4+ и CD8+ и CD16+ лимфоцитов, фагоцитарной активности (фагоцитарное число, фагоцитарный показатель, интегральный фагоцитарный индекс). Наиболее выраженная Т-клеточная недостаточность, способствующая возникновению угрожающих для жизни детей осложнений, имеет место при тяжелой форме болезни.

6. Установлено, что уровень IgE достоверно выше при вирусных инфекциях (у больных с энтеровирусной экзантемой средний уровень показателя IgE составил $497,0 \pm 29,34$ МЕ/мл), в том числе при краснухе (средний уровень показателя IgE составил $465,65 \pm 14,42$ МЕ/мл), чем при тяжелой кори, осложненной бактериальной инфекцией, развившейся на фоне снижения иммунитета (средний уровень составил $79,27 \pm 9,30$ МЕ/мл).

7. Разработан алгоритм ведения кори и кореподобных вирусных экзантем у детей и подростков в зависимости от этиологического фактора для оптимизации лечения и профилактики на современном этапе.

Практическая значимость полученных результатов. Ранняя этиологическая расшифровка кори и кореподобных вирусных экзантем внедрена в практическое здравоохранение для своевременной диагностики, изоляции высоко контагиозных больных и снижения внутрибольничного инфицирования.

Результаты исследования внедрены в Республиканской клинической инфекционной больнице Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Предложенный алгоритм ведения больных корью и кореподобными вирусными экзантемами способствует своевременной госпитализации, что снижает риск развития тяжелых осложнений и неблагоприятных исходов (акт внедрения от 12.12.2019 г.).

По материалам диссертации получено рационализаторское предложение «Проблемы диагностики и лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков», выданное Кыргызской государственной медицинской академией им. И. К. Ахунбаева от 20.04.2023 г. № 86.

Материалы диссертационного исследования использованы при составлении Клинических протоколов по кори и краснухе, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Кыргызской Республики от 23.08.2022 г. № 1023.

Результаты исследования использованы при составлении методических рекомендаций «Экзантемы у детей», изданных на кыргызском (Бишкек, 2021), русском (Бишкек, 2014) и английском (Бишкек, 2013) языках, а также методического пособия «Инфекционные болезни» (Бишкек, 2016) и учебника «Детские инфекционные болезни» под грифом МОН КР (Бишкек, 2022). Материалы диссертации внедрены в учебные программы для обучения студентов, врачей-интернов и клинических ординаторов Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (акт внедрения от

04.03.2024 г.), также используются при чтении лекций для врачей в г. Бишкек и по регионам Кыргызской Республики.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Кореподобные вирусные экзантемы у детей и подростков полиэтиологичны, их недостаточная этиологическая расшифровка обусловлена низкой доступностью методов экспресс-диагностики (ИФА, ИХА, ПЦР) на ранних сроках заболевания, схожестью клинических проявлений, что затрудняет дифференциальную диагностику в период эпидемического подъема кори и приводит к поздней госпитализации.

2. Медико-социальные факторы, низкая степень иммунозащищенности (вакцинированы только 28,1%) не только у детей, но и у взрослых оказывают влияние на уровень заболеваемости корью и краснухой, а также приводят к возникновению эпидемий кори в Кыргызстане, во время которых преобладали дети раннего возраста (82,4%).

3. Выявление факторов риска развития тяжелых и осложненных форм кори способствует снижению частоты осложнений и неблагоприятных исходов болезни.

4. У детей, больных корью выявлена тенденция к снижению фагоцитарной активности лейкоцитов (фагоцитарное число, фагоцитарный показатель, интегральный фагоцитарный индекс), а также CD3+, CD4+ и CD8+ и CD16+ лимфоцитов, изменение показателей уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-4, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли - α), что характеризует неполноценный ответ клеточного иммунитета, в результате чего увеличивается риск развития тяжелых и осложненных форм болезни.

Личный вклад соискателя. Автором лично проводилось наблюдение и лечение больных в исследуемых группах, сбор лабораторных материалов и проведение методов экспресс-диагностики кореподобных вирусных экзантем, статистическая обработка данных, анализ и описание полученных результатов.

Апробации результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: научных конференциях студентов и молодых ученых, посвященных «Дням науки КГМА» (Бишкек, 2017, 2018); Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения-2018», г. Санкт-Петербург, 16-18 мая 2018 года (Санкт-Петербург, 2018); семинаре по вопросам усиления эпидемического надзора за корью и краснухой, г. Бишкек, 25-26 мая 2018 года (Бишкек, 2018); IX международной практической конференции «Актуальные вопросы общественного здравоохранения», «Акановские чтения: актуальные вопросы медицины и здравоохранения», г. Алматы, 19-20 апреля 2018 года (Алматы, 2018); 1-й Бухарской международной конференции студентов-медиков и молодежи, г. Бухара, 23-25 мая 2019 года (Бухара, 2019); Школе практических врачей Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, 11 апреля 2019 года (Бишкек, 2019); международной научно-практической конференции, г. Бухара, 19 января 2019 года (Бухара, 2019); 1-й выездной научно-практической школе-конференции Российского

научного общества иммунологов в Кыргызской Республике «Вопросы клинической иммунологии» и «Актуальные вопросы иммунодефицитных состояний в педиатрии», г. Бишкек, 18-22 февраля 2020 года (Бишкек, 2020); 64-й научно-практической конференции обучающихся с международным участием «Наука и здоровье», посвященной Дню науки Республики Казахстан, г. Семей, 12-13 февраля 2022 года (Семей, 2022); международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию создания кафедры педиатрии «Актуальные вопросы педиатрии», г. Бишкек, 20-21 октября 2022 года (Бишкек, 2022); 1 конгрессе Объединенной организации «Ассоциация инфекционистов и гепатологов Кыргызстана», посвященном 75-летию академика РАЕ, профессора С. Т. Тобокаловой, г. Бишкек 29-20 сентября 2023 года (Бишкек, 2023); 1-м международном конгрессе «Педиатрия на стыке поколений», г. Чолпон-Ата, 6-8 октября 2023 года (Бишкек, 2023); международной научно-практической конференции «Педиатрия: прошлое и настоящее. Вызовы современности», посвященной памяти Т. И. Покровской и Международному дню педиатров, г. Бишкек, 22 ноября 2023 года (Бишкек, 2023) и подтверждены сертификатами.

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертации опубликованы 18 научных работ, из них 2 статьи – в научных периодических изданиях, индексируемых системой Scopus, 14 – в периодических научных изданиях, индексируемых системой РИНЦ, получено 1 рационализаторское предложение.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 276 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы методологии и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, списка использованных источников и приложений. Список использованных источников включает 278 источников, в том числе 196 русскоязычных и 82 – иностранных авторов. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 92 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении представлены актуальность темы исследования, обоснование необходимости его выполнения, цель, задачи, научная новизна, практическая значимость работы и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Глава 1. Обзор литературы. В данной главе представлен подробный анализ литературных источников, в том числе и зарубежных по основным вопросам диссертационной работы. Обзор литературы включает следующие разделы: этиология и эпидемиология кореподобных вирусных экзантем, клиничко-лабораторная диагностика кори и кореподобных вирусных экзантем, иммунологический статус детей и подростков, больных корью и кореподобными экзантемами (клеточный и гуморальный иммунитет), лечение и профилактика кори и кореподобных экзантем у детей и подростков. Рассмотрены основные проблемы клиничко-лабораторной и дифференциальной

диагностики кори с другими экзантемами у детей и подростков в Кыргызской Республике и других странах. Акцентируются направления, требующие углубленного изучения данной проблемы на современном этапе.

Глава 2. Методология и методы исследования. Проведен анализ 841 истории болезни пациентов, больных корью и кореподобными вирусными экзантемами в возрасте от 25 дней жизни до 19 лет за период 2014-2022 гг., находившихся на стационарном лечении в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ) Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Набор материала проводился методом сплошной выборки.

Критериями включения были дети и подростки от 25 дней жизни до 19 лет включительно, с корью и кореподобными вирусными экзантемами.

Критериями исключения стали пациенты старше 19 лет, а также больные с инфекционными заболеваниями, которые не сопровождались характерной пятнисто-папулезной сыпью.

Объект исследования: дети и подростки с корью и кореподобными вирусными экзантемами.

Предмет исследования: проведение проспективного изучения клинико-эпидемиологических и лабораторных особенностей современной кори и кореподобных экзантем, особенностей иммунного статуса у этих больных, для выявления риска развития тяжелых форм болезни и осложнений. Все наблюдаемые случаи были поделены на 5 основных групп, в зависимости от клинического диагноза: «корь» – 619 (73,6%) историй болезни, «краснуха» - 40 (4,8%), с диагнозом «парвовирусная инфекция (В-19)» - 46 (5,5%), с диагнозом «энтеровирусная инфекция» - 57 (6,7%), с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» -79 (9,4%).

Методы исследования. При выполнении диссертационной работы были использованы следующие методы исследования: общеклинические, биохимические, ИФА, ПЦР диагностика, ИХА на энтеровирусную инфекцию, определение иммунологического статуса: метод моноклональных антител в люминесцентной микроскопии, интерлейкины, исследование фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови.

Общеклинические методы исследования включали подробный анализ акушерского анамнеза матери, анамнеза жизни и болезни больных с кореподобными экзантемами, а также эпидемиологического анамнеза.

Для сбора необходимых данных была разработана анкета, которая включала основные паспортные данные больного, анамнез жизни, подробный анамнез заболевания и эпидемиологический анамнез, динамику клинических симптомов, включая жалобы со стороны ребенка или его родителей (в зависимости от возраста пациента), объективные данные, лабораторные и инструментальные исследования, а также план проведенной терапии.

Общеклинические, биохимические и инструментальные методы исследования проводились на базе лабораторий Республиканской клинической инфекционной больницы (РКИБ) г. Бишкек в период наблюдения и лечения больных корью и кореподобными вирусными экзантемами в стационаре (электролитный состав сыворотки крови, уровень общего белка,

коагулограмма). Для уточнения этиологии кори и кореподобных экзантем использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА) определения уровня IgM к вирусу кори, краснухи, парвовирусной инфекции В-19.

Исследование иммунного статуса проводилось в лаборатории научно-исследовательского института молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики в г. Бишкек. Исследование иммунного статуса включало определение следующих популяций лимфоцитов методом моноклональных антител в люминесцентной микроскопии: CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (цитотоксические лимфоциты), CD19+ (В-лимфоциты), CD16+ (естественные киллеры или NK-клетки). Также было проведено количественное иммуноферментное определение иммуноглобулина Е (ИФА-IgE-анализ) в крови больных кореподобными экзантемами (у 54 пациентов). Содержание цитокинов ФНО, ИЛ-6, ИЛ-4 в крови определяли с помощью планшетного фотометр-анализатора «Huma Reader HS» (Human Gm BH) иммуноферментным методом (ИФА). Была использована тест-система ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). С целью этиологического подтверждения диагноза энтеровирусной инфекции у детей и подростков в работу РКИБ был внедрен иммунохроматографический (ИХА) «Ser Test Enterovirus» экспресс метод исследования.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью компьютерной программы SPSS 20 «Statistical Package for the Social Sciences» - «статистический пакет для социальных наук». Построение рисунков и таблиц осуществлялось с помощью компьютерной программы MS Excel.

Глава 3. Результаты собственных исследований.

3.1 Этиологическая структура и эпидемиологические особенности современной кори и кореподобных вирусных экзантем у детей и подростков. Возрастная структура всех пациентов была представлена детьми до 1 года - 382 (45,4%) и старше года – 459 (54,6%). Дети до 10 лет в возрастной структуре пациентов с корью и кореподобными экзантемами составили 780 (92,7%), подростковый возраст (от 10 лет и старше) – 61 (7,3%). В целом, наибольшая заболеваемость (74,2%) отмечалась в возрастной группе детей от рождения до 3-х лет. Особых различий по полу среди наблюдаемых нами пациентов не наблюдалось (мальчики составили 55,8%, девочки – 44,2%). Большую часть пациентов (73,4%) составили городские жители, что было связано с большей скученностью населения и высоким риском контакта с инфекционным больным. Полностью вакцинированными, согласно Национального календаря прививок, были лишь 16,1% детей и подростков. Причинами отказа от вакцинации были медицинские отводы, личное убеждение родителей, связанное с информацией в интернете, а также религиозные убеждения.

Были выделены 5 основных групп наблюдения: 1-я группа - больные корью (619 человек - 73,6%), 2-я группа - краснухой (40 человек - 4,8%), 3-я группа - парвовирусной инфекцией В-19 (46 человек - 5,5%), 4-я группа - энтеровирусной экзантемой (57 человек - 6,7%) и 5-я группа – ОРВИ с аллергической сыпью – 79 пациентов (9,4%).

Среди всех наблюдаемых пациентов преобладали (55,1%) тяжелые формы болезни, среднетяжелая форма составила только 44,7%. Тяжесть инфекционных заболеваний имела положительную корреляционную зависимость от сроков обращения в медицинское учреждение ($r=+0,079$). Длительность пребывания в стационаре зависела ($r=+0,232$) от тяжести заболевания и развития осложнений. Среднее пребывание в стационаре РКИБ пациентов с корью и кореподобными экзантемами было $5,8 \pm 0,1$ дней. Исходом болезни в 49,3% случаев было выздоровление, у 4 пациентов (0,5%) с диагнозом «корь, тяжелая форма» был летальный исход.

3.1.1 Эпидемиологические особенности кори. Анализ заболеваемости корью по данным ДПЗиГСЭН свидетельствует о росте заболеваемости корью до эпидемического порога каждые 10 лет до 2010 года, в последующие годы эпидемический подъем кори регистрировался через каждые 5 лет (2010-2011гг, 2014-2015гг, 2018-2019гг). За 2023 года по Кыргызстану было зарегистрировано всего 7046 случаев кори, и рост числа заболевших, к сожалению, продолжается.

Анализ возрастной структуры больных корью, госпитализированных в РКИБ в период 2018-2022гг, показал, что дети до 1 года жизни составили 49,1%, старше 1 года – 50,9%. Среди детей старше года преобладала (33,3%) возрастная группа от 1 года до 3-х лет жизни, в общем, дети раннего возраста (до 3-х лет) составили 82,4% от всех больных корью. Привитых против кори было лишь 28,1% (174) ребенка, что также было связано с частотой пациентов с корью до 1 года жизни, а также частотой отказов родителей от вакцинации детей. Среди больных корью, госпитализированных в РКИБ, преобладали городские жители (73,5%), что было обусловлено скученностью населения и большей вероятностью контакта с инфекционными больными. Анализируя сезонность заболевания корью в период последней эпидемии 2018-2022гг., выявили, что корь встречается круглогодично, с преобладанием роста заболеваемости в зимне-весенний период года.

3.1.2 Эпидемиологические особенности кореподобных экзантем (краснуха, парвовирусная инфекция В-19, энтеровирусная экзантема, ОРВИ с аллергической сыпью). Частым инфекционным заболеванием, с которым приходилось дифференцировать корь, является краснуха. Наибольший подъем заболеваемости краснухой по данным ДПЗиГСЭН отмечен с 1994 по 2003 годы. Несмотря на это, наибольшее количество больных с краснухой поступало в РКИБ в 2014–2015гг., одновременно с периодом эпидемического подъема кори, т.к. для профилактики кори и краснухи использовали одну и ту же вакцину (КПК), и низкий охват вакцинацией определял рост не только кори, но и краснухи. Под наблюдением на стационарном лечении в РКИБ за период времени с 2014 по 2022гг. было 40 пациентов с диагнозом: «краснуха». Среди больных краснухой преобладали (52,5%) подростки 10-19 лет, дети до 1 года жизни составили 22,5%, что говорит об отсутствии у них трансплацентарного иммунитета. При этом, вакцинированных против краснухи вакциной КПК было всего 15,0% (табл. 3.1.2.1).

С клиническим диагнозом «парвовирусная инфекция В-19» была выделена группа пациентов (46 человек) в возрасте до 19 лет включительно. Анализ возрастной структуры пациентов с парвовирусной инфекцией (В-19) показал, что дети до года болели редко (8,7%), большинство (63,0%) больных с парвовирусной инфекцией составили дети в возрасте 1–10 лет и подростки старше 10 лет (30,4%).

Таблица 3.1.2.1 – Сравнительная характеристика основных показателей кори и кореподобных вирусных экзантем

Критерии	Корь (n=619)	Краснуха (n=40)	Парвовирусная инфекция В-19 (n=46)	Энтеровирусная экзантема (n=57)	ОРВИ с аллергической сыпью (n=79)
Возраст					
До 1 года (%)	49,1	22,5	8,7	28,1	62,0
1-3 года (%)	33,3	15,0	21,7	42,1	27,8
4-6 лет (%)	9,3	7,5	13,0	10,5	2,6
7-9 лет (%)	3,1	2,5	26,2	10,5	2,6
10-19 лет (%)	5,2	52,5	30,4	8,8	5,0
Пол					
Мальчики (%)	58,3	77,5	41,3	38,6	45,6
Девочки (%)	41,7	22,5	58,7	61,4	54,4
Организованные					
Организованные (%)	11,5	57,5	67,4	26,3	15,2
Место проживания					
Городские (%)	73,5	85,0	65,2	66,7	75,9
Сельские (%)	26,3	12,5	34,8	31,6	24,1
Контакт с инфекционным больным (%)	46,7	60,0	17,4	14,0	13,9
Фоновая патология					
Анемия (%)	24,6	12,5	26,1	29,1	16,9
Патология ЦНС (ППЦНС, ВЧГ, ГИЭ и др.) (%)	8,6	7,5	8,7	16,4	3,8
ВПС (%)	0,8	2,5	-	-	1,3
Отягощен. аллергич. Анамнез (%)	1,3	7,5	8,7	16,4	29,9
Вакцинация (%)	28,1	15,0	65,2	7,0	22,8

Был проведен анализ 57 историй болезни детей с клиническим диагнозом «энтеровирусная экзантема», получивших лечение в стационаре РКИБ. Среди больных с энтеровирусной экзантемой преобладали (70,2%) дети первых 3-х лет жизни, подростки (10-19 лет) составили всего 8,8%.

В качестве следующего кореподобного заболевания рассматривали группу больных (79 человек) с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью». В возрастной категории детей старше года преобладал (27,8%) дошкольный возраст от 1 года до 3-х лет жизни, а подростки в возрасте от 10 до 19 лет

составили только 5,0%. Наибольшая регистрация аллергических проявлений отмечена у детей до 1 года жизни (62,0%).

Рассматривая сезонность кореподобных экзантем, было установлено, что краснуха чаще регистрировалась в весенние и летние месяцы (70,0%). У детей и подростков с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью», было установлено два пика подъема заболеваемости: первый подъем (49,4%) отмечен в зимний период времени года, что соответствовало сезонному подъему острых респираторных инфекций; второй пик приходился на летние месяцы (32,9%), что было обусловлено большей возможностью аллергических реакций у детей на цветение различных растений, а также употребление свежих овощей, фруктов, ягод. При проведении анализа уровня заболеваемости парвовирусной инфекцией (В-19) в зависимости от времени года не выявлены четкие сезонные колебания. Анализ сезонности энтеровирусной экзантемы показал подъем заболеваемости в летний период, что соответствует общим данным по заболеваемости энтеровирусной инфекцией.

3.2 Клинико-лабораторные особенности кори и кореподобных вирусных экзантем у детей и подростков.

3.2.1 Клинико-лабораторные особенности кори. Под наблюдением находилось 619 детей и подростков с клиническим диагнозом «корь», получавших стационарное лечение в РКИБ. Сроки поступления больных корью в РКИБ, в среднем, составили $4,2 \pm 0,068$ дней, что соответствует началу периода высыпаний. По тяжести заболевания отмечено преобладание тяжелых форм болезни (62,4% - 386 случая кори). Для типичной кори была характерна периодичность течения заболевания, выделяли четыре основных периода: инкубационный, катаральный, период высыпаний и период пигментации. В катаральном периоде острое начало болезни отмечено у всех (100,0%) больных с корью. В 81,1% корь протекала на фоне фебрильной температуры тела, средняя продолжительность лихорадки составила $4,6 \pm 0,1$ дней, длительность интоксикации сохранялась $5,5 \pm 0,1$ дней. Катаральный период кори характеризовался яркой клиникой глазных симптомов: конъюнктивит - 98,4%, склерит - 96,6%, светобоязнь - 95,6%. Помимо глазных симптомов катаральный синдром был также представлен кашлем и насморком (99,4%). Диарея в катаральном периоде кори была выявлена у 33,6% (208) больных. Симптом Филатова-Бельского-Коплика был зафиксирован при кори в 76,9% случаев. Характер высыпаний в 99,4% случаев был пятнисто-папулезный, в 0,3% случаев - мелкопятнистая сыпь, пятнисто-папулезные высыпания с геморрагическими элементами - в 2,1%. В основном (99,5%) для больных корью была характерна этапность появления высыпаний, сверху вниз, длительность сохранения высыпаний в среднем составила $3,6 \pm 0,05$ дней. После периода высыпания у пациентов с корью наблюдалась пигментация - в 96,4% (597) случаев, у 70,6% (437) пациентов регистрировали специфическое «отрубевидное» шелушение кожи.

С учетом развития посткоревой анергии, у большинства (349 - 56,4%) больных корью регистрировалось развитие осложнений, обусловленных присоединением вторичной бактериальной флоры. Наиболее часто регистрировались такие осложнения, как пневмония (41,5%) с дыхательной

недостаточностью (14,2%), синдром бронхиальной обструкции (5,7%), вторичный круп (4,5%), стоматит (6,3%). Реже регистрировались такие грозные осложнения, как ДВС (1,9%), отек головного мозга (1,3%), пневмоторакс и сепсис (0,2%). Лабораторно 306 (49,4%) человек из наблюдаемой нами группы были обследованы методом ИФА крови с положительным показателем на IgM и ПЦР. Исход заболевания в данной группе пациентов, в основном был выздоровление (52,4%) и улучшение (45,7%), у 4-х пациентов (0,6%) с клиническим диагнозом «корь» исход был неблагоприятным (летальный).

На основании регрессионного анализа были рассчитаны клинко-эпидемиологические и гематологические показатели риска развития тяжелой формы кори. При этом, показатель относительного риска (ОР) при значениях от 1,0 и более - фактор повышает частоту риска развития тяжелых форм кори (табл. 3.2.1.3). Как видно из таблицы, риск развития тяжелых форм кори вероятен у непривитых, детей в возрасте до 1 года, при наличии отягощенного преморбидного фона, наслоения внутрибольничной инфекции (ОКИ, ОРИ), резко выраженной интоксикации, развитии осложнений, наличие геморрагических элементов сыпи, диареи.

3.2.2 Клинико-лабораторные особенности краснухи. В среднем, больные с краснухой поступали в стационар на $3,7 \pm 0,5$ день болезни. При определении тяжести краснухи среднетяжелая форма составила 82,5% случаев, тяжелая – лишь 17,5%. Заболевание начиналось чаще всего (67,5%) с субфебрильной температуры тела. При краснухе не было зарегистрировано симптома Филатова-Бельского-Коплика. Длительность лихорадочного периода и других симптомов интоксикации обычно не превышала 3-х дней от начала заболевания (79,5%). Катаральные проявления в виде умеренного конъюнктивита и склерита отмечены у 72,5% больных краснухой, кашель (55,0%), насморк (45,0%), умеренная гиперемия зева (92,5%), специфическая лимфаденопатия (увеличение заднешейных и затылочных лимфатических узлов) была выявлена у 75,0% пациентов. Высыпания при краснухе появлялись на коже в 1-2-й дни болезни и распространялись по всему телу одновременно, с максимальной концентрацией на разгибательных поверхностях конечностей и спине. В 62,5% случаев сыпь при краснухе была мелко-пятнистой, у 27,5% больных она была мелкая, пятнисто-папулезная. У 2,5% пациентов высыпания на коже были кратковременными, до поступления в стационар, и на момент осмотра в отделении уже не регистрировались. Характерным было отсутствие кожного зуда, пигментации и шелушения. Осложнения при краснухе встречались только лишь в 20,0% случаев и были представлены пневмонией (12,5%), острым тонзиллитом (5,0%) и крупом (2,5%). Врожденная форма краснухи встречается и регистрируется в настоящее время крайне редко. Обычно встречается классическая триада симптомов врожденной краснухи (триада Грегга): глухота, слепота, врожденный порок сердца. Все случаи краснухи (100,0%) были подтверждены лабораторно методом ИФА (IgM), а также методом ПЦР. В среднем, пациенты с диагнозом краснуха находились на стационарном лечении в течение $5,7 \pm 0,3$ койко-дней. В основном (67,5%) пациентов с краснухой выписаны с выздоровлением.

Таблица 3.2.1.3 – Диагностическая таблица относительного риска развития тяжелых форм болезни у детей, больных корью в зависимости от клинико-эпидемиологических факторов

Показатели/факторы риска	Возраст до 1 года	Поздние сроки поступления	Непривитые	Отягощенный фон	Выраженность катаральных явлений	Фебрильная лихорадка	Геморрагическая сыпь	Одышка	Диарея	ВБИ (суперинфекция)	Развитие осложнений	Анемия в ОАК	Лейкоцитоз в ОАК	Лейкопения в ОАК
Относительный риск (RR)	1.036	1.127	1.843	1.519	1.040	1.603	1.595	1.528	1.444	1.470	1.654	1.256	0.768	0.548
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.917	0.998	1.362	1.354	0.625	1.284	1.499	1.377	1.289	1.207	1.433	1.112	0.647	0.465
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1.171	1.272	2.495	1.705	1.732	2.002	1.696	1.696	1.619	1.790	1.910	1.418	0.911	0.646
Критерий Хи-квадрат Уровень значимости	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C) Сила связи	несущественная	слабая	средняя	средняя	несущественная	средняя	слабая	средняя	средняя	слабая	относительно сильная	слабая	относительно сильная	относительно сильная

3.2.3 Клинико-лабораторная характеристика группы детей и подростков с клиническим диагнозом “ОРВИ с аллергической сыпью”.

Сроки обращения пациентов с клиническим диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» в стационар в среднем были на $4,0 \pm 0,2$ день болезни. Начало заболевания обычно было острым с катарального и интоксикационного синдромов, а также характеризовалось появлением высыпаний на коже. Интоксикационный синдром сопровождался высокой фебрильной лихорадкой в 59,5% случаев, длительность лихорадки в среднем составила $3,6 \pm 0,2$ дня. Катаральный синдром был представлен кашлем и насморком (91,1%), умеренной гиперемией зева (86,1%). Из глазных симптомов наблюдался склерит, конъюнктивит (16,5%), светобоязнь (15,2%). Высыпания на коже появлялась в первые 3 дня болезни (69,6%). Чаще (77,0%) регистрировалась пятнисто-папулезная сыпь, реже встречалась мелкопятнистая сыпь (19,0%). В 2,5% случаев у детей была отмечена токсико-аллергическая реакция с появлением на фоне пятнисто-папулезной сыпи обширных пузырей с последующей отслойкой кожи (синдром Стивенса-Джонсона). Сыпь на фоне аллергических проявлений появлялась одномоментно, быстро распространялась по всему телу (96,3%), в 27,3% случаев сыпь сопровождалась кожным зудом. Исчезновение высыпаний на коже не сопровождалось пигментацией или шелушением. Сроки пребывания в стационаре, в среднем составили $3,2 \pm 0,1$ койко-дней. Исходом заболевания, в основном, было выздоровление и улучшение общего состояния (95,0%).

3.2.4 Клинико-лабораторная характеристика парвовирусной инфекции В-19. Большинство (65,2%) пациентов с парвовирусной инфекцией В-19 поступали в РКИБ на $4,8 \pm 0,7$ день болезни. Начало заболевания у абсолютного большинства (95,7%) пациентов было острым с повышения температуры тела до фебрильных цифр (78,3%) и появления катаральных симптомов. Длительность лихорадки в среднем составила $5,7 \pm 1,7$ дней. Общие симптомы интоксикации сохранялись в течение $6,6 \pm 2,9$ дней. Среди катаральных симптомов наиболее часто отмечались кашель (84,8%), насморк (82,6%) и склерит (69,6%), реже конъюнктивит (19,6%), фотофобия (17,4%), умеренная гиперемия зева (89,1%). У детей в возрасте старше 10 лет в 10,9% случаев была выявлена лимфоаденопатия: увеличение подчелюстных лимфоузлов, заднешейных, затылочных, реже (4,3%) выявлена гепатоспленомегалия. На фоне лихорадки и катаральных симптомов на $3,8 \pm 0,8$ день от начала заболевания появлялась сыпь, чаще (95,7%) одномоментно, реже (4,3%) этапно, сверху вниз. У 63,0% больных сыпь локализовалась по всему телу, у 32,6% вокруг суставов и у 4,3% пациентов в области конечностей. Высыпания на коже, чаще всего (45,7%) имели пятнисто-папулезный характер; у 15,2% пациентов сыпь была мелкопятнистой, в 15,2% случаев – пятнисто-папулезная, «кружевная», у 13,0% пациентов на фоне пятнисто-папулезных высыпаний наблюдались

отдельные геморрагии. В 17,4% случаев сыпь сопровождалась зудом. Высыпания на коже сохранялись в среднем в течение $5,3 \pm 1,5$ дней. После исчезновения сыпи на коже 21,7% пациентов наблюдалась пигментация и у 17,4% было мелкое шелушение. Специфический, патогномоничный симптом «пощечины» описывался у 82,6% больных парвовирусной инфекцией В-19. У детей в возрасте старше 1 года и у подростков была артралгия (39,1%) и миалгия (41,3%), а в 8,7% случаев отмечалась отечность в области коленных и голеностопных суставов. Заболевание протекало преимущественно (54,4%) в тяжелой форме. У каждого 4-го больного с тяжелой формой заболевания была диагностирована анемия, что было обусловлено эритрогенностью возбудителя (парвовирус В-19). Этим самым нельзя исключить гематологические кризы и развитие анемии как осложнения данной инфекции. Осложненное течение заболевания было выявлено у 41,4% больных с парвовирусной инфекцией В-19: пневмония – 19,6%, круп – 10,9%, артрит – 8,7%, стоматит – 2,2%. Одновременно с общеклиническими и биохимическими методами исследования использовался метод ИФА крови, с помощью которого у 78,3% больных выявлены IgM к парвовирусу В-19, остальным (21,7%) диагноз выставлен клинко-эпидемиологически. Отмечалось относительно длительное пребывание больных с парвовирусной инфекцией В-19 в стационаре, до 16 дней, но в среднем $4,8 \pm 0,4$ дня. При расчете шансов и рисков развития тяжелых форм болезни и осложнений у детей и подростков с корью и ПВИ В-19 были получены результаты, свидетельствующие о низкой связи между этиологией инфекционного заболевания и риском развития тяжелой формы болезни и осложнений.

3.2.5 Клинико-лабораторная характеристика энтеровирусной экзантемы. Дети с энтеровирусной инфекцией поступали на лечение в стационар в 61,4% случаев в первые 3 дня ($3,9 \pm 0,5$ дней) от начала заболевания, что соответствовало острому лихорадочному периоду. Тяжесть состояния при поступлении, в основном была обусловлена симптомами интоксикации. В 59,6% случаев лихорадка доходила до фебрильных цифр, длительность лихорадки, в среднем составила $3,6 \pm 0,17$ дней, длительность интоксикации – $5,7 \pm 0,3$ дней. Среди других симптомов энтеровирусной экзантемы конъюнктивит зарегистрирован у 16,1% больных, склерит - у 42,9%, светобоязнь – 12,5%, кашель -71,9%, насморк -71,9%, яркая гиперемия зева – 54,4%, герпетическая ангина – 19,3%, увеличение подчелюстных и шейных лимфоузлов – 5,5%, миалгия – 7,4%, гепатомегалия – 3,6%, спленомегалия – 1,9%. В 35,7% случаев у детей наблюдалась секреторная диарея.

Высыпания на коже появлялись, в основном в 1-е 3 дня от начала заболевания (77,7%). В основном, наблюдалась пятнисто-папулезная сыпь (38,6%), мелкопятнистые высыпания (в 36,8%), реже - пятнисто-папулезные высыпания, которые сопровождалась появлением везикул (по типу «нога»,

«рука», «рот» - HFMD: Hand, Food and Mouth disease), а также геморрагическими элементами. Кожный зуд регистрировался у 9,1% пациентов. В 89,1% случаев высыпания на коже возникали одномоментно, у 20,0% - сыпь подсыпала 2-3 дня. Сыпь сохранялась на коже, в среднем $3,6 \pm 0,1$ дней, пигментации, шелушения после исчезновения сыпи не было. Частота развития осложнений на фоне течения энтеровирусной инфекции составила 32,7%. Одним из осложнений энтеровирусной инфекции у детей был круп, с явлениями дыхательной недостаточности (1,8%); у 3,6% пациентов синдром бронхиальной обструкции, пневмония - у 3,7% больных, у 20,0% - стоматит.

Для уточнения диагноза кроме характерных клинико-эпидемиологических данных у 35,7% пациентов с подозрением на энтеровирусную экзантему, часто при наличии диареи использовали экспресс-тест Ser Test Enterovirus (иммунохроматографический анализ для качественного выявления энтеровируса в кале). Среднее пребывание в стационаре составило $4,02 \pm 0,4$ дней. У 31,6% детей отмечено выздоровление после энтеровирусной инфекции, 63,2% выписаны из стационара с улучшением. Был проведен расчет шансов и рисков развития тяжелых форм и осложнений при кори и ЭВИ, была выявлена слабая связь. Также был проведен дифференциальный диагноз клинико-лабораторных показателей кори и кореподобных вирусных экзантем (таблица 3.2.5.6).

3.3 Иммунологические особенности кори.

3.3.1 Характеристика клеточного и гуморального иммунитета у больных с корью. Иммунологическое исследование методом моноклональных антител в люминесцентной микроскопии было проведено в группе детей и подростков с диагнозом корь (72 человека).

В процессе корреляционного анализа полученных данных наблюдаемой нами группы больных детей с диагнозом корь была установлена отрицательная корреляционная зависимость ($r = - 0,3$) между возрастом и тяжестью болезни у детей в разных возрастных группах, т.е. чем младше по возрасту был ребенок, тем тяжелее протекало заболевание.

Анализ полученных иммунологических данных у больных с диагнозом корь выявил сдвиг состава лимфоцитов как клеточного, так и гуморального звена. В динамике отмечалась тенденция к увеличению показателя CD3+лимфоцитов ($33,34 \pm 0,96$; $34,25 \pm 1,22$), причем как при среднетяжелой форме кори, так и при тяжелой выявлена положительная корреляционная зависимость (0,8; 0,7) между показателем иммунного статуса при поступлении и в динамике. Т.е. чем выше было количество Т-лимфоцитов при поступлении, тем более выраженный прирост данного показателя отмечался в динамике.

Таблицы 3.2.5.6 – Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у больных корью и кореподобными вирусными экзантемами

Признаки	Корь (1-я гр.) (n=619)	Краснуха (2-я гр.) (n=40)	ОРВИ с алл.сыпью (3-я гр.) (n=79)	Парвовирусная инфекция В-19 (4-я гр.) (n=46)	Энтеровирусная инфекция (5-я гр.) (n=57)	Р
1	2	3	4	5	6	7
День болезни при поступлении (дни)	4,2±0,068	3,7±0,5	4,0±0,2	4,8±0,7	3,9±0,5	P>0,05
Тяжесть (%) тяжелая форма среднетяжелая форма	62,4 37,6	17,5 82,5	40,5 59,5	54,4 41,3	31,6 68,4	P ₁₋₂ <0,001; P ₁₋₃ <0,001; P ₁₋₅ <0,001; P ₂₋₃ <0,001; P ₂₋₄ <0,001; P ₄₋₅ <0,05
Лихорадка (%) 37,0-38,4 ⁰ C 38,5-40,0 ⁰	18,9 81,1	67,5 32,5	40,5 59,5	21,7 78,3	40,4 59,6	P ₁₋₂ <0,001; P ₁₋₃ <0,001; P ₁₋₅ <0,001; P ₂₋₃ <0,05; P ₂₋₄ <0,001; P ₂₋₅ <0,05; P ₃₋₄ <0,05; P ₄₋₅ <0,05
Длительность лихорадки (дни)	4,6±0,1	2,9±0,2	3,6±0,2	5,7±1,7	3,6±0,17	P>0,05
Миалгия, артралгия (%)	0,7	-	2,5	41,3	7,4	P ₁₋₄ <0,001; P ₁₋₅ <0,001; P ₃₋₄ <0,001; P ₄₋₅ <0,001
Отеки суставов (%)	-	-	2,5	8,7	-	P ₃₋₄ >0,05
Рвота (%)	24,9	3,8	6,4	34,9	33,4	P ₁₋₂ <0,001; P ₁₋₃ <0,001; P ₂₋₄ <0,001; P ₂₋₅ <0,001; P ₃₋₄ <0,001; P ₃₋₅ <0,001
Гепатомегалия (%)	1,2	1,3	-	4,3	3,6	P>0,05
Спленомегалия (%)	-	1,3	-	4,3	1,9	P>0,05
Конъюнктивит (%)	98,4	72,5	16,5	19,6	16,1	P ₁₋₂ <0,001; P ₁₋₃ <0,001; P ₁₋₄ <0,001; P ₁₋₅ <0,001; P ₂₋₃ <0,001; P ₂₋₄ <0,001; P ₂₋₅ <0,001
Склерит (%)	96,6	72,5	16,5	69,6	42,9	P ₁₋₂ <0,001; P ₁₋₃ <0,001; P ₁₋₄ <0,001; P ₁₋₅ <0,001; P ₂₋₃ <0,001; P ₂₋₅ <0,001; P ₃₋₄ <0,001; P ₃₋₅ <0,001; P ₄₋₅ <0,05
Светобоязнь (%)	95,6	32,5	15,2	17,4	12,5	P ₁₋₂ <0,001; P ₁₋₃ <0,001; P ₁₋₄ <0,001; P ₁₋₅ <0,001; P ₂₋₃ <0,05; P ₂₋₅ <0,05
Кашель (%)	99,2	55,0	88,6	84,8	71,9	P ₁₋₂ <0,001; P ₁₋₃ <0,001; P ₁₋₄ <0,001; P ₁₋₅ <0,001; P ₂₋₃ <0,001; P ₂₋₄ <0,001; P ₃₋₅ <0,05
Насморк (%)	99,4	45,0	91,1	82,6	71,9	P ₁₋₂ <0,001; P ₁₋₃ <0,001; P ₁₋₄ <0,001; P ₁₋₅ <0,001; P ₂₋₃ <0,001; P ₂₋₄ <0,001; P ₂₋₅ <0,05; P ₃₋₅ <0,001
Гиперемия зева (%): • слабая • умеренная • выраженная	0,5 86,4 13,1	2,5 92,5 5,0	6,3 86,1 7,6	4,3 89,1 6,5	- 45,6 54,4	P ₁₋₅ <0,001; P ₂₋₅ <0,001; P ₃₋₅ <0,001; P ₄₋₅ <0,001

Продолжение таблицы 3.2.5.6

1	2	3	4	5	6	7
Гипертрофия небных миндалин (%)	10,0	10,1	68,3	4,3	7,0	P ₁₋₃ <0,001; P ₂₋₃ <0,001; P ₃₋₄ <0,001; P ₃₋₅ <0,001
Диарея (%)	33,6	5,0	10,1	23,9	35,7	P ₁₋₂ <0,001; P ₁₋₃ <0,001; P ₂₋₄ <0,05; P ₂₋₅ <0,001; P ₃₋₄ <0,05; P ₃₋₅ <0,001
Лимфаденопатия (%)	3,3	36,3	2,5	10,9	5,5	P ₁₋₂ <0,001; P ₁₋₄ <0,05; P ₂₋₃ <0,001; P ₂₋₄ <0,001; P ₂₋₅ <0,001; P ₃₋₄ <0,05
Увеличение заднешейных и затылочных лимфоузлов (%)	-	75,0	-	6,5	1,8	P ₂₋₄ <0,05; P ₂₋₅ <0,001
На какой день появилась сыпь (дни)	3,2±0,05	2,3±0,2	2,9±0,1	3,8±0,8	2,5±0,1	P>0,05
Вид высыпаний (%):						P ₁₋₂ <0,001; P ₁₋₃ <0,001; P ₁₋₄ <0,001; P ₁₋₅ <0,001; P ₂₋₃ <0,001; P ₂₋₄ <0,001; P ₃₋₄ <0,001; P ₃₋₅ <0,001; P ₄₋₅ <0,001
• пятнисто-папулезная	99,4	27,5	77,0	45,7	38,6	
• мелкопятнистая	0,3	62,5	19,0	15,2	36,8	
• пятнисто-папулезная+геморрагич.	2,1	7,5	6,5	13,0	5,3	
• «кружевная»	-	-	-	15,2	-	
• пятнисто-папулезно-везикулезная	-	-	-	-	8,8	
Длительность сохранения высыпаний (дни)	3,6±0,05	3,0±0,2	3,4±0,3	5,3±1,5	3,6±0,1	P ₁₋₂ <0,05
Этапность высыпаний (%)	99,5	-	-	4,3	-	P ₁₋₄ <0,001
Кожный зуд (%)	1,4	-	27,3	17,4	9,1	P ₁₋₃ <0,001; P ₁₋₄ <0,001; P ₁₋₅ <0,001; P ₃₋₅ <0,001
Частота осложнений (%)	56,4	20,0	19	41,4	32,7	P ₁₋₂ <0,001; P ₁₋₃ <0,001; P ₁₋₄ <0,05; P ₁₋₅ <0,001; P ₂₋₄ <0,05; P ₃₋₄ <0,05
Осложнения (%):						P ₁₋₂ <0,001; P ₁₋₃ <0,001; P ₁₋₄ <0,001; P ₁₋₅ <0,001; P ₃₋₄ <0,05; P ₄₋₅ <0,05
• пневмония	41,5	12,5	7,6	19,6	3,7	
• гнойный тонзиллит	0,8	5,0	-	-	-	
• круп	6,3	2,5	2,5	10,9	1,8	
• СБО	8,0	-	5,0	-	3,6	
Койко-дни (дни)	6,4±0,12	5,7±0,3	3,2±0,1	4,8±0,4	4,02±0,4	P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,001; P ₁₋₄ <0,001; P ₁₋₅ <0,001; P ₂₋₃ <0,001; P ₂₋₅ <0,05; P ₃₋₄ <0,001; P ₃₋₅ <0,05
СРБ (мг/л)	5,8±1,9	-	3,5±1,1	6,0±0,01	13,8±2,9	P ₁₋₅ <0,05; P ₃₋₄ <0,05; P ₄₋₅ <0,05

Относительное содержание CD4+ клеток (Т-хелперы) в опытной группе со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания, был достоверно снижен, по сравнению с контрольной группой ($P > 0,05$). В динамике отмечалась тенденция к увеличению показателя ($22,58 \pm 0,64$; $23,58 \pm 0,87$), причем как при среднетяжелой форме кори, так и при тяжелой выявлена положительная корреляционная зависимость ($0,8$; $0,6$) между показателем при поступлении и этим же показателем в динамике. Т.е. чем выше было количество Т-хелперов при поступлении, тем более выраженный прирост данного показателя отмечался в динамике.

Уровень Т-хелперов при поступлении и при выписке у больных со среднетяжелой формой кори был выше, чем у больных с тяжелой формой кори. Статистически значимой разницы при этом не было выявлено ($P > 0,05$), что было обусловлено ранним забором анализа крови в динамике (через 2-4 дня после первого исследования), так как среднее пребывание пациентов в стационаре составило $6,6 \pm 2,7$ дней.

Динамика иммунологических показателей в отношении цитотоксических лимфоцитов ЦТЛ (CD8+) у детей была более инертной и в динамике отмечалась статистически значимая ($P < 0,05$) тенденция к увеличению показателя ($11,54 \pm 0,4$; $12,45 \pm 0,7$), причем как при среднетяжелой форме кори, так и при тяжелой выявлена положительная корреляционная зависимость ($0,8$; $0,3$) между показателем при поступлении и этим же показателем в динамике. Т.е. чем выше было количество CD8-клеток при поступлении, тем более выраженный прирост данного показателя отмечался в динамике.

Наши исследования показали, что соотношение CD4+/CD8+ т.е. иммунорегуляторный индекс (ИРИ) у больных со среднетяжелой и тяжелой форм заболевания колебалось в пределах контрольных значений. В динамике отмечалась тенденция к снижению показателя ИРИ ($2,04 \pm 0,04$; $1,92 \pm 0,09$), при среднетяжелой форме кори выявлена положительная корреляционная зависимость ($0,3$) между показателем при поступлении и этим же показателем в динамике. Т.е. чем выше было ИРИ при поступлении, тем более выраженный прирост данного показателя отмечался в динамике.

В острый период (при поступлении) и в динамике у детей с корью обнаружено достоверное снижение концентрации НК-клеток – CD16+ (Т-киллеры с признаками естественных киллеров) по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). Снижение количества этих клеток – патогномоничный признак клеточно-эффекторного иммунодефицита, обусловленный тяжестью течения вирусных инфекций. В динамике отмечалась статистически значимая ($P < 0,05$) тенденция к увеличению показателя ($9,90 \pm 0,39$; $11,19 \pm 0,58$), причем как при среднетяжелой форме кори, так и при тяжелой выявлена положительная корреляционная зависимость ($0,7$) между показателем при поступлении и этим же показателем в динамике. Т.е. чем выше было количество CD16-клеток при

поступлении, тем более выраженный прирост данного показателя отмечался в динамике.

Показатель ЦИК при поступлении у больных со среднетяжелой формой кори был больше, чем с тяжелой (норма: 0–120 у. е.). При этом, при среднетяжелой форме кори этот показатель статистически значимо ($P < 0,05$) снижался в динамике, в то же время, при тяжелой форме кори было выявлено увеличение ЦИК в динамике. Снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови больных среднетяжелой формой кори имеет диагностическое значение при мониторинге заболеваний, причиной в этом случае является положительный ответ на терапию, при инфекции количество ЦИК в крови уменьшается при сокращении количества возбудителей.

Характерные особенности фагоцитарного звена иммунитета при кори у детей. Было проведено исследование фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови в группе наблюдаемых нами детей (72 человека), больных корью. При всех стадиях заболевания фагоцитарный показатель (ФП) в крови больных корью был достоверно ниже, чем в контрольной группе. Особенно резкое снижение уровня ФП отмечается у больных с тяжелой формой заболевания ($P < 0,05$). Фагоцитарное число (ФЧ) при тяжелой форме имеет достоверную тенденцию к снижению в динамике заболевания от 8,67 до 4,18 ($P < 0,05$). Интегральный фагоцитарный индекс нейтрофилов (ИФИ) при среднетяжелой форме коревой инфекции характеризуется достоверной активацией, в то же время при тяжелой форме инфекции происходит снижение данного показателя по сравнению с исходными данными т.е. при поступлении ($P < 0,05$). Таким образом, корь характеризуется неполноценностью иммунитета с низким неспецифическим механизмом защиты. Наши исследования показывают, что у детей, больных корью при всех стадиях заболевания происходит снижение фагоцитарной активности лейкоцитов и неполноценность клеточного фактора иммунитета.

Динамика про- и противовоспалительных цитокинов при кори. В группе пациентов с диагнозом корь (21 человек) было проведено изучение особенностей про- и противовоспалительных цитокинов. Проведен сравнительный анализ про- и противовоспалительных цитокинов между пациентами с диагнозом корь и контрольной, здоровой группой детей и подростков (25 человек). В остром периоде кори у детей и подростков регистрировали повышение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли – α (ФНО- α) в 2,2 раза и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в 3,6 раз с контрольным значением ($P < 0,05$). Все это свидетельствует о том, что у детей и подростков с корью на ранних стадиях заболевания в крови выявляются высокие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α , которые, как известно, играют ключевую роль в развитии острофазового ответа на воспаление. Содержание противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-4 (ИЛ-4) при кори остается достоверно высоким по сравнению с контрольной группой (7.4

против 3,2) ($P < 0,05$), что свидетельствует о корреляции содержания ИЛ-4 с клиническими особенностями течения инфекционного процесса.

Также был проведен сравнительный анализ уровня содержания про- и противовоспалительных цитокинов в крови у детей и подростков, больных корью, в зависимости от степени тяжести. Концентрация ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови были выше среди пациентов с тяжелой формой коревой инфекции, чем у больных со среднетяжелой формой коревой инфекции и здоровых людей. Вместе с тем, была обнаружена выраженная корреляция уровня ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α с индексом тяжести кори или со степенью тяжести кори. Чем тяжелее заболевание, тем выше показатели интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-6, а также ФНО- α , выявлен положительный коэффициент корреляции (+0,52; +0,64; +0,48). Эти данные указывают на возможность использования концентрации как про-, так и противовоспалительных цитокинов в качестве маркера тяжести заболевания и ответа на проводимую антимикробную терапию.

3.3.2 Сравнительный анализ уровня IgE у детей с корью и кореподобными вирусными экзантемами. Под нашим наблюдением находилось 52 ребенка с клиническими проявлениями острой вирусной инфекции: 42,3% больных были с клиническим диагнозом «корь», 19,2% - «краснуха», 19,2% - «парвовирусная инфекция В-19», 13,5% - «ОРВИ с аллергической сыпью» и 5,8% составили пациенты с диагнозом «энтеровирусная инфекция».

В процессе исследования нами были выделены две группы пациентов: в 1-ю группу вошли дети с острыми вирусными инфекциями, осложненными бактериальной инфекцией (27 человек); вторая группа включала пациентов с неосложненным течением вирусных инфекций (25 детей). На фоне вирусных инфекций вероятность высокого показателя уровня IgE была достоверно выше, чем при сочетанном течении вирусно-бактериальных инфекций. Эти данные, вероятно, следует объяснить тем фактором, что у большинства детей осложнения развивались на фоне снижения иммунитета, как правило при поздно начатой терапии присоединившейся бактериальной инфекции. На фоне вирусно-бактериальной инфекции чем старше был пациент, тем выше был показатель уровня IgE, в то время как на фоне вирусной инфекции чем старше был ребенок, тем уровень IgE был меньше. Это связано с возрастными особенностями иммуно-биологической реактивности ребенка. Так, у детей с диагнозом «Корь» средний уровень показателя IgE составил $79,27 \pm 9,30$ МЕ/мл, медиана составила 75,0 МЕ/мл (доверительный интервал медианы 95% 55,0-89,5 МЕ/мл). В группе больных с диагнозом «Краснуха» средний уровень показателя IgE составил $465,65 \pm 144,27$ МЕ/мл, медиана составила 193,85 МЕ/мл (доверительный интервал медианы 95% 167,75-1064,0 МЕ/мл). На фоне течения Парвовирусной инфекции В-19: среднее $134,23 \pm 43,31$ МЕ/мл, медиана=89,0 (доверительный интервал медианы 95% 65,0-171,0 МЕ/мл). У больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» средний уровень показателя IgE составил

186,51±37,65 МЕ/мл, медиана - 194,60 МЕ/мл (доверительный интервал медианы 95% 130,0-290,0 МЕ/мл). у больных с энтеровирусной экзантемой средний уровень показателя IgE составил 497,00±293,48 МЕ/мл, медиана – 256,0 МЕ/мл (доверительный интервал медианы 95% 154,0-1081 МЕ/мл). Таким образом, самый высокий средний показатель уровня IgE отмечен при энтеровирусной инфекции и самый низкий показатель при кори.

3.4 Особенности лечения и кори и кореподобных вирусных экзантем у детей и подростков. Критериями госпитализации были: тяжелые и осложненные формы кори, ранний возраст ребенка, а также социальные и эпидемиологические показания. Специфического лечения кори на сегодняшний день нет.

Сравнительный анализ принципов лечения кори и кореподобных экзантем (табл. 3.4.1), показал, что наиболее часто назначение антибактериальной терапии на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи проводилось при парвовирусной инфекции В-19 (39,1%). Это связано с длительным, рецидивирующим течением заболевания, полиморфизмом поражения органов и систем.

В условиях стационара чаще всего (95,3%) антибиотики назначали при кори на фоне ожидаемого снижения иммунитета и высокой вероятности наложения вторичной бактериальной инфекции у детей раннего возраста, в форме комбинированной антибактериальной терапии (8,5%) и длительно (6,3±0,1 дней). Монотерапия антибиотиками проводили большинству (более 80,0%) больных с корью и кореподобными экзантемами. Последовательная смена антибиотиков проводилась чаще у больных с краснухой, т.к. у каждого 2-го больного в начале предполагали диагноз ОРВИ с аллергической сыпью.

Из-за трудностей дифференциальной диагностики, остроты заболевания, выявлено частое необоснованное назначение антибактериальных препаратов при вирусных инфекциях, которое способствовало изменению типичных клинических симптомов, и еще больше препятствовало своевременному уточнению этиологического диагноза и назначению адекватной терапии. Кроме этого, необоснованное назначение антибактериальной терапии приводило в некоторых случаях к выработке резистентности к данным препаратам, ранней сенсибилизации организма ребенка и развитию различных аллергических проявлений на фоне течения вирусных инфекций.

В качестве дезинтоксикационной терапии назначалась оральная и парентеральная дезинтоксикация, в зависимости от тяжести состояния больного с корью и другими кореподобными вирусными экзантемами.

Инфузионная терапия чаще (табл. 3.4.1) применялась при энтеровирусной экзантеме (98,2%), которая сочеталась с поражением других органов и систем, а также сопровождалась диареей. Реже всего применение инфузионной терапии было отмечено при лечении краснухи, что было связано с благоприятным течением заболевания и частотой регистрации легких и среднетяжелых форм болезни. Парентеральная дезинтоксикационная терапия, в основном была представлена физиологическим раствором 0,9% и

раствором Рингера, что вызвано необходимостью исключения сыпи аллергического генеза, в связи с этим предпочтение было назначению солевых растворов.

Кортикостероиды обоснованно применялись у больных с диагнозом ОРВИ с аллергической сыпью в качестве десенсибилизирующего эффекта (77,2%) в течение короткого времени ($2,9 \pm 0,2$ дней).

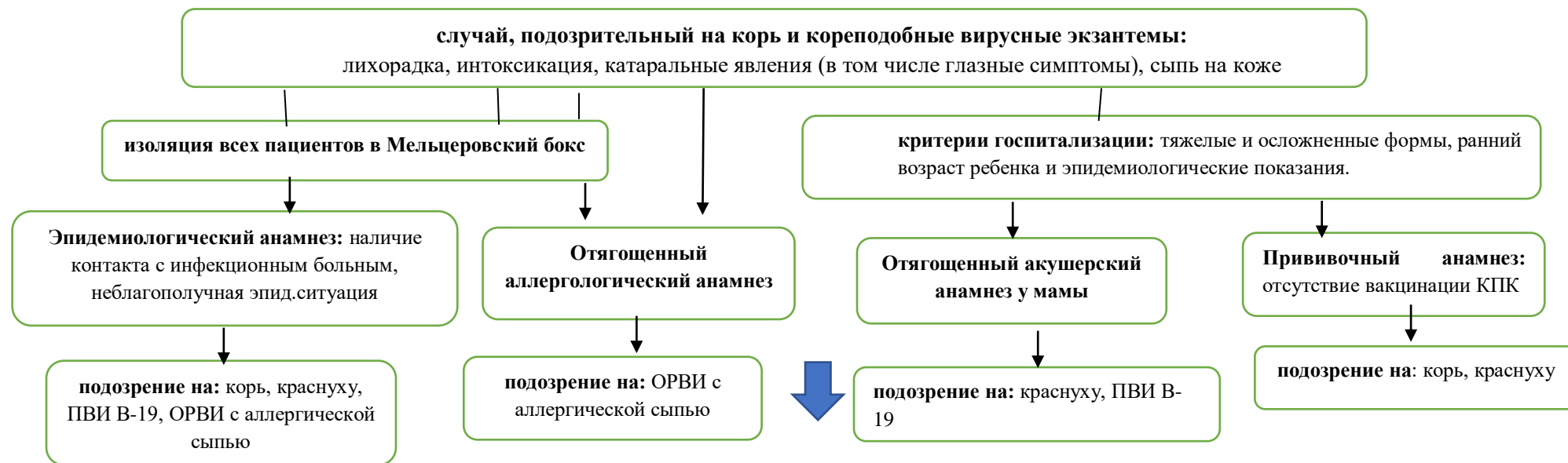
С целью профилактики кори и краснухи на сегодняшний день в Кыргызстане проводится вакцинация живой КПК вакциной согласно национальному календарю профилактических прививок детям в 1 год и 6 лет. По рекомендации ВОЗ вакцинация контактных по кори должна проводиться в первые 72 часа, но, если контакт внутрибольничный, среди тяжелых больных с бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией проведение вакцинации невозможно. В этих случаях необходимо коллегиально решать вопрос вакцинации контактных в стационаре с индивидуальным подходом. В перспективе вакцинация контактных должна быть только в амбулаторных условиях, при отсутствии противопоказаний. Для исключения внутрибольничной кори необходимо улучшение условий госпитализации для больных с капельными инфекциями, исключающих внутрибольничное инфицирование. Рост числа больных корью среди подростков, особенно среди непривитых, наталкивает на рекомендацию - прививать против кори людей старше 10 лет, тех, кто не был ни разу привит вакциной КПК. При контакте с коревыми больными детям до года необходимо делать противокоревой гаммаглобулин 3 мл (2 дозы), не позже 3-4 дня от начала контакта. Соблюдение противоэпидемических мер в очаге инфекции способствует уменьшению числа контактов: необходима изоляция больных до 5 дня от момента появления сыпи, при осложненном течении - до 10 дней; своевременная подача экстренного извещения в СЭС; ранее не болевших корью детей старше года и непривитых в период эпидемического неблагополучия, рекомендуется вакцинировать при отсутствии противопоказаний; организовать наблюдение за контактными пациентами в течение 21 дня.

Определенный нами алгоритм позволяет своевременно диагностировать кореподобные вирусные экзантемы, выбрать правильную тактику ведения, лечения больных с целью сокращения сроков пребывания в стационаре, исключения внутрибольничного заражения, а также снижения риска развития осложнений и неблагоприятных исходов заболевания.

Таблица 3.4.1 – Сравнительная характеристика лечения у больных корью и кореподобными вирусными экзантемами

Признаки	Корь (1-я гр.) (n=619)	Краснуха (2-я гр.) (n=40)	ОРВИ с аллерг.сыпью (3-я гр.) (n=79)	Парвовирусная инфекция В-19 (4-я гр.) (n=46)	Энтеровирусная инфекция (5-я гр.) (n=57)	P
АБТ на догоспитальном этапе (%)	27,3	12,5	36,7	39,1	17,5	$P_{1-2}<0,05$; $P_{2-3}<0,001$; $P_{2-4}<0,001$; $P_{3-5}<0,001$; $P_{4-5}<0,001$
АБТ в стационаре (%)	95,3	75,0	43,0	47,8	47,4	$P_{1-2}<0,001$; $P_{1-3}<0,001$; $P_{1-4}<0,001$; $P_{1-5}<0,001$; $P_{2-3}<0,001$; $P_{2-4}<0,001$; $P_{2-5}<0,001$
Монотерапия АБТ (%)	80,7	80,0	85,3	86,4	85,2	$P>0,05$
Последовательная АБТ (%)	10,8	20,0	11,8	13,6	11,1	$P>0,05$
Комбинированная АБТ (%)	8,5	-	2,9	-	3,7	$P>0,05$
Длительность АБ терапии (дни)	6,3±0,1	4,7±0,5	3,2±0,2	4,7±0,5	2,8±0,1	$P_{1-2}<0,001$; $P_{1-3}<0,001$; $P_{1-4}<0,001$; $P_{1-5}<0,001$; $P_{2-3}<0,05$; $P_{2-5}<0,001$; $P_{4-5}<0,001$
Частота применения инфузионной терапии (%)	92,4	60,0	78,5	91,3	98,2	$P_{1-2}<0,001$; $P_{1-3}<0,001$; $P_{2-3}<0,05$; $P_{2-4}<0,001$; $P_{2-5}<0,001$; $P_{3-5}<0,001$
Длительность курса инфузионной терапии (дни)	3,1±0,1	1,8±0,4	2,3±0,1	3,1±0,2	2,0±0,3	$P_{1-2}<0,001$; $P_{1-3}<0,001$; $P_{1-5}<0,001$; $P_{2-4}<0,05$; $P_{3-4}<0,001$; $P_{4-5}<0,05$
Частота применения гормональной терапии (%)	10,5	38,5	77,2	15,2	49,2	$P_{1-2}<0,001$; $P_{1-3}<0,001$; $P_{1-5}<0,001$; $P_{2-3}<0,001$; $P_{2-4}<0,05$; $P_{3-4}<0,001$; $P_{3-5}<0,001$; $P_{4-5}<0,001$
Длительность курса гормональной терапии (дни)	1,0±0,1	0,9±0,2	2,9±0,2	2,8±0,2	1,8±0,6	$P_{1-3}<0,001$; $P_{1-4}<0,001$; $P_{2-3}<0,001$; $P_{2-4}<0,001$

Алгоритм ведения больных корью и кореподобными вирусными экзантемами



Характерные клинические симптомы

Признаки	Корь	Краснуха	ОРВИ с аллергической сыпью	ПВИ В-19	ЭВИ
Выраженность интоксикации, лихорадка	+++	+/-	+ / ++	++ / +++	+ / ++
Выраженность катаральных явлений	+++	+	++	++	++
Поражение глаз (конъюнктивит, склерит, светобоязнь, слезотечение, блефароспазм)	+++	++	+	++	++ / +
Высыпания на коже:					
• пятнисто-папулезная	+++	+	++ / +++	++	++
• мелкопятнистая	- / +	+++	+	+	+
• пятнисто-папулезная + геморрагическая	- / +	+	- / +	+	+
• «кружевная»	-	-	-	+++	-
• пятнисто-папулезно-везикулезная	-	-	-	-	+++
Этапность высыпаний	+++	-	-	+	-
Кожный зуд	-	-	+++	- / +	- / +
Патогномоничный симптом	Филатова-Бельского-Коплика	Увеличение заднешейных и затылочных лимфоузлов;	-	симптом «Пощечины»	Полиморфизм поражения органов и систем

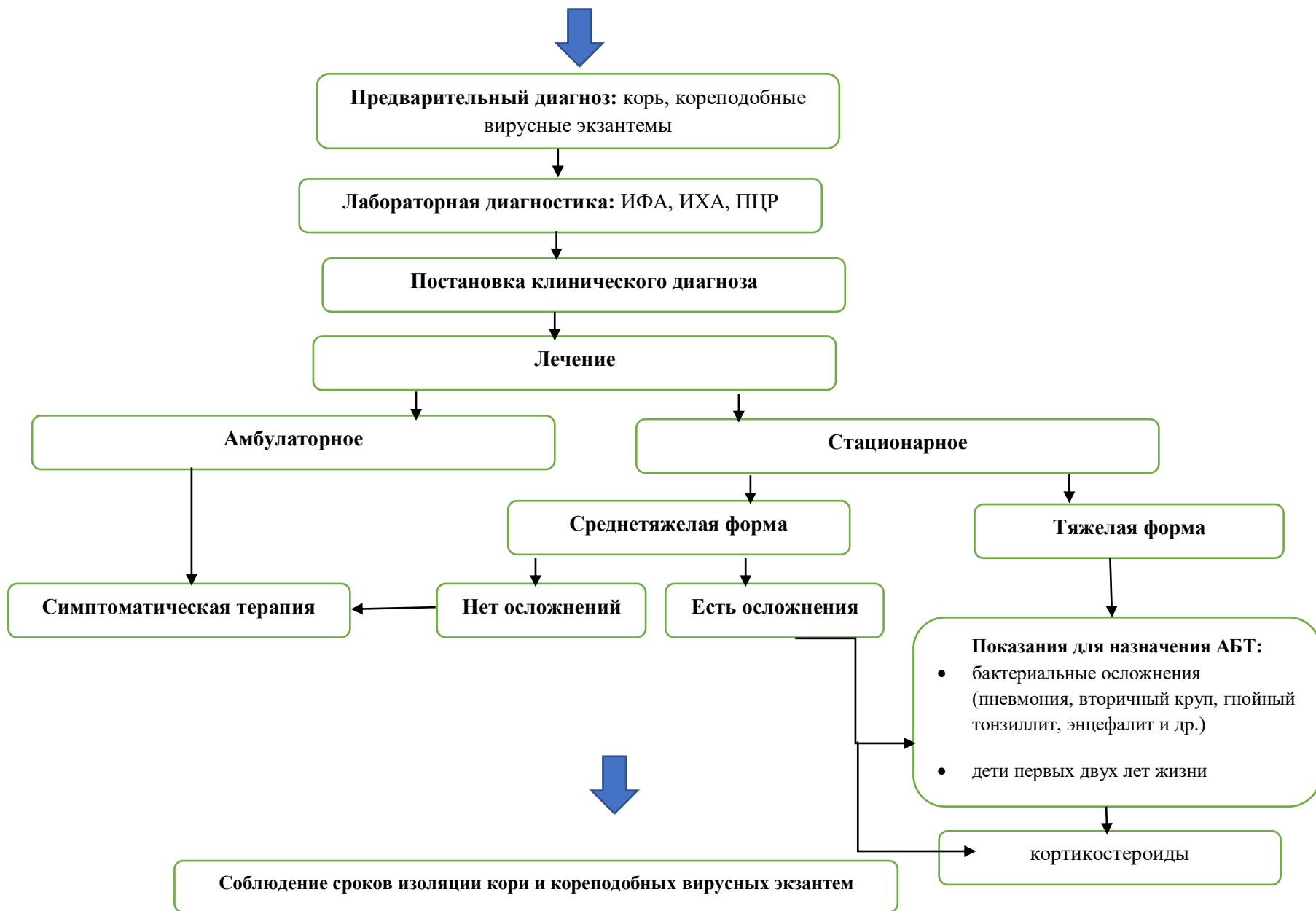
+++ выраженный признак

+ слабовыраженный признак

++ умеренно-выраженный признак

- отсутствие признака

Алгоритм ведения больных корью и кореподобными вирусными экзантемами (продолжение)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В этиологической структуре кореподобных вирусных экзантем в Кыргызстане представлены основные четыре группы: ОРВИ с аллергической сыпью (35,6%), энтеровирусная экзантема (25,7%), парвовирусная инфекция В-19 (20,7%), краснуха (18,0%). В основном корью болели дети раннего возраста (82,4%), стерлась традиционная сезонность кори и кореподобных вирусных экзантем, болеют в течение круглого года, установлена тенденция к росту внутрибольничного инфицирования (2,5%).

2. Основными медико-социальными факторами возникновения эпидемии кори в Кыргызстане являются: низкий охват вакцинопрофилактикой детей и подростков (72,3% больных – не вакцинированные за период с 2014 по 2022гг), миграция населения, снижение регистрации заболеваемости корью и кореподобными экзантемами в период пандемии COVID-19.

3. Клинико-лабораторными критериями диагностики кори и кореподобных вирусных экзантем являются: выраженность лихорадки, интоксикации, катаральных явлений; частота и выраженность поражения глаз; характер сыпи на коже; положительный результат ИФА, ИХА на специфические IgM и результаты ПЦР диагностики.

4. Статистически значимо чаще регистрировались тяжелые формы кори и парвовирусной инфекции В-19 (62,4 и 54,4% случаев соответственно) и их осложнения (56,4 и 41,4% случаев соответственно).

5. Этиологический фактор кореподобных вирусных экзантем определяет риск развития тяжелых и осложненных форм болезни (при кори и парвовирусной инфекции В-19). Тяжесть заболевания зависит от возраста больных (RR=1,036). Риск развития тяжелой формы кори возможен у непривитых против кори детей (RR=1,843), с выраженными симптомами лихорадки, интоксикации (RR=1,603), наличием диареи (RR=1,444), развитием осложнений (RR=1,654), анемии (RR=1,256).

6. У детей, больных корью выявлена тенденция к снижению фагоцитарной активности лейкоцитов (ФП (от $53,9 \pm 5,7$ до $41,0 \pm 2,7$), ФЧ (от 8,67 до 4,18) и ИФИ (от $1,06 \pm 0,14$ до $0,97 \pm 0,13$)), числа CD3+ ($33,34 \pm 0,96$), CD4+ ($22,58 \pm 0,64$) и CD8+ ($11,54 \pm 0,40$) и CD16+ ($9,90 \pm 0,39$) лимфоцитов, что характеризует неполноценный иммунный ответ, также отмечено увеличение показателя уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО α).

7. Оптимизированы лечение и профилактика кори и кореподобных вирусных экзантем у детей и подростков. Показаниями для назначения антибактериальных препаратов являются: дети раннего возраста при кори и

парвовирусной инфекции; бактериальные осложнения и неотложные синдромы, сопутствующая бактериальная инфекция.

8. Использование алгоритма ведения больных корью и кореподобными вирусными экзантемами у детей и подростков, значительно снижает риск развития тяжелых, осложненных форм заболевания и неблагоприятных исходов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для первичного звена здравоохранения (ЦСМ, ФАП, ГСВ) рекомендуется:

1. Мероприятия, направленные на оптимизацию приема и обслуживания детей в ЦСМ: установление схемы приема пациентов, минимизация времени на регистрацию и ожидание, организация приема экстренных случаев.

2. Усиление контроля охвата вакцинацией детей, согласно национальному календарю прививок; соблюдение холодовой цепи для вакцин в помещении ЦСМ, техники вакцинации; обучение персонала оказанию неотложной помощи при развитии побочных реакций на вакцинацию.

3. Информирование населения о важности иммунизации против кори и краснухи в период эпидемического неблагополучия. Проведение индивидуальных консультаций с родителями и опекунами детей в случае отказа их от вакцинации, составление индивидуального плана вакцинации для детей с временными медицинскими отводами.

4. Вакцинация контактных по кори в первые 72 часа (по рекомендациям ВОЗ) не всегда возможна, т.к. контакт часто происходит внутрибольнично, т.к. больным в остром периоде заболевания вакцинация не показана. Вакцинация контактных возможна только в амбулаторных условиях, при отсутствии противопоказаний, исключение «подчищающих» вакцинаций среди полностью привитых по календарю и переболевших корью детей.

5. Проведение мониторинга случаев кори и кореподобных вирусных экзантем и наблюдение за контактными лицами для своевременного выявления заболевания

6. В случае краснухи и парвовирусной инфекции В-19 рекомендуется проведение мониторинга развития плода у беременных женщин из-за риска эмбриотропности.

Для вторичного и третичного звена здравоохранения (инфекционные стационары) рекомендуется:

1. Внедрение клинических протоколов по кори и кореподобным экзантемам (протокол) для обеспечения единых стандартов качества оказания медицинской помощи.

2. Проведение мониторинга и анализа случаев кори и кореподобных экзантем, для оптимизации стратегии лечения и профилактики внутрибольничного инфицирования.

3. Одновременно при обследовании больного на корь рекомендуется исследование методом ИФА и ПЦР на краснуху и парвовирус В-19. При парвовирусной инфекции В-19 необходимо проведение серологической диагностики (ИФА) в остром периоде болезни, т.к. в этот период ПЦР метод может давать ложноположительный результат, и его применение эффективно только при затяжном течении болезни.

4. С целью предупреждения тяжелого, осложненного течения кори, а также неблагоприятного исхода болезни детям раннего возраста после контакта с коревыми больными необходимо введение противокоревого гаммаглобулина 3 мл (2 дозы), не позднее 3-4-го дня с момента контакта.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Клинико-эпидемиологические особенности кори в Кыргызстане в 2014 году [Текст] / [С. В. Чечетова, Н. Бактыбек к, Р. М. Кадырова и др.] // Вестник Кыргызской государственной академии им. И. К. Ахунбаева. - 2015. - № 2. – С. 25-29; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/issue/view/38/22>

2. Вспышка краснухи среди военнослужащих [Текст] / [С. В. Чечетова, А. А. Юрчук, Р. М. Кадырова и др.] // Вестник Кыргызской государственной академии им. И. К. Ахунбаева. - 2015. - № 2. - С. 48-52; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/issue/view/38/22>

3. Клинико-эпидемиологические особенности вспышки кори в Кыргызстане в 2011-2015 гг. [Электронный ресурс] / [С. В. Чечетова, Я. А. Смеликов, З. К. Джолбунова и др.] // Universum: Медицина и фармакология. – Москва, 2016. - № 6 (28); Режим доступа: <https://7universum.com/ru/med/archive/category/6-28>

4. Диагностика кореподобных заболеваний в период эпидемического подъема кори 2014-2015 гг. [Текст] / [С. В. Чечетова, Л. Х. Алиева, Г. К. Сейдакматова и др.] // Вестник Кыргызской государственной академии им. И. К. Ахунбаева. - 2017. - № 4. - С. 141-146; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/article/view/610/650>

5. Особенности течения кори в Кыргызстане в 2017-2018 гг. [Текст] / [С. В. Чечетова, Р. М. Кадырова, З. К. Джолбунова и др.] // Вестник Кыргызской государственной академии им. И. К. Ахунбаева. - 2018. - № 2. – С. 119-123; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/article/view/332/333>

6. Анализ эпидемиологической ситуации кори в Кыргызстане [Текст] / [С. В. Чечетова, Р. М. Кадырова, З. К. Джолбунова и др.] // Вестник Кыргызской государственной академии им. И. К. Ахунбаева. - 2019. - № 3. - С. 44-49; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/article/view/185/191>

7. Проблемы диагностики кори и краснухи в Кыргызстане на современном этапе [Электронный ресурс] / [С. В. Чечетова, З. К. Джолбунова, Р. М. Кадырова и др.] // Бюллетень науки и практики. - Нижневартонск, 2019. - Т. 5, № 11. - С. 71-78; Режим доступа: <https://www.bulletennauki.ru/gallery/%D0%91%D0%9D%D0%9F%20%E2%84%9611%202019.pdf>

8. Сравнительный анализ уровня IgE у детей с острыми вирусными инфекциями [Электронный ресурс] / [С. В. Чечетова, Р. М. Кадырова, З. К. Джолбунова и др.] // Российский иммунологический журнал. – Санкт Петербург, 2019. - Т. 13 (22), № 4. - С. 1546-1548; Режим доступа: <https://journals.rcsi.science/1028-7221/article/view/119742>

9. Синдром врожденной краснухи (клинический случай) [Текст] / [С. В. Чечетова, Р. М. Кадырова, З. К. Джолбунова и др.] // Новый день в медицине. - Бухара, 2019. - № 1 (25/1). - С. 186-188.

10. Causes of fatal outcome in children with infectious diseases [Электронный ресурс] / С. В. Чечетова, Джой Чухарай, З. К. Джолбунова, Г. А. Карамурзаева // Сборник материалов первой Бухарской международной конференции студентов-медиков и молодежи 23-24 мая 2019. Бухара, 2019. – Т. 1. - С. 579-583; - Режим доступа: <https://go.gale.com/ps/headerQuickSearch.do?inputFieldNames%5B0%5D=OQE&quickSearchTerm=Joy+Guharay&searchType=BasicSearchForm&userGroupName=anon%7Ea65eae3&nwf=y&prodId=AONE&stw.option=&ebook=&quicksearchIndex=OQE&spellCheck=true&autoCorrectOqe=true&profileSearchIndex=&hasCoProduct=false&typedCharacters=Joy+Guharay&listPosition=&searchMethod=submit+search>

11. Клинико-эпидемиологическая характеристика парвовирусной инфекции (В-19) в Киргизской Республике [Электронный ресурс] / [С. В. Чечетова, Р. М. Кадырова, З. К. Джолбунова и др.] // Бюллетень науки и практики. - Нижневартонск, 2019. - Т. 6, № 12. - С. 218-224; Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-epidemiologicheskaya-harakteristika-parvovirusnoy-infektsii-b-19-v-kirgizskoy-respublike/viewer>

12. Immunological Features of Measles in Children [Электронный ресурс] / [С. В. Чечетова, Р. М. Кадырова, З. К. Джолбунова и др.] // Journal of Communicable Diseases. - Ghaziabad, 2021. - Vol. 53 (3). - P. 11-15; - Режим доступа: <https://medical.advancedresearchpublications.com/index.php/Journal-CommunicableDiseases/article/view/541>

13. Динамика заболеваемости вакциноуправляемых инфекций за последние 20 лет в Кыргызстане [Текст] / [С. В. Чечетова, Р. М. Кадырова, З. К. Джолбунова и др.] // Вестник Кыргызской государственной академии им. И. К. Ахунбаева. - 2022. - № 1. - С. 119-128; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/article/view/233/241>

14. Энтеровирусная экзантема у детей в Кыргызстане [Текст] / [С. В. Чечетова, Р. М. Кадырова, З. К. Джолбунова и др.] // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. - 2022. - № 5. - С. 144-149; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/article/view/487/512>

15. Measles in children: a re-emergence of the vaccine-preventable disease [Электронный ресурс] / [С. В. Чечетова, Р. М. Кадырова, З. К. Джолбунова и др.] // Biomedicine. - Karnataka, 2022. - Vol. 42, № 4. - P. 647-650; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://biomedicineonline.org/index.php/home/article/view/1835>

16. Характерные особенности фагоцитарного звена иммунитета при кори у детей [Электронный ресурс] / [С. В. Чечетова, Р. М. Кадырова, З. К. Джолбунова и др.] // Научные исследования в Кыргызской Республике. - 2022. - № 4. - С. 96-102; Режим доступа: http://journal.vak.kg/themencode-pdf-viewer-sc/?tnc_pvwf=zmlszt1odhrwoi8vam91cm5hbc52ywsua2cvd3aty29udgvudc91cgxvywrzliwjmvmduvtjqtjmjajmi1nli0ucgrmjnnldhrpbmdzptawmdewmdawmdewmdawmdewmdambgfuzz1ydq==#page=&zoom=&pagenode=

17. Особенности дифференциальной диагностики кори и парвовирусной инфекции В-19 у детей и подростков [Текст] / [С. В. Чечетова, Р. М. Кадырова, З. К. Джолбунова и др.] // Вестник Кыргызской государственной академии им. И. К. Ахунбаева. - 2023. - № 4. - С. 151-161; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/article/view/1070/1134>

18. Корь и энтеровирусная экзантема у детей, проблемы дифференциальной диагностики на современном этапе [Текст] / [С. В. Чечетова, Е. А. Халупко и др.] // Вестник Кыргызской государственной академии им. И. К. Ахунбаева. - 2023. - № 4. - С. 162-168; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/article/view/1071/1135>

Чечетова Светлана Владимировнаын «Балдардын жана өспүрүмдөрдүн кызамык жана кызамыкка окшош оорулары (диагностикалоо, дарылоо)» деген темада 14.01.08 - педиатрия адистиги боюнча медицина илимдеринин доктору окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: балдар, өспүрүмдөр, кызамык, кызылча, энтеровирустук экзантема, курч респиратордук вирус козгогон дем алуу органдарынын жугуштуу оорулары, аллергиялык исиркектер, В-19 парвовирус жугуштуу оорусу, эпидемиология, клиника, диагностика, дарылоо, алдын алуу.

Изилдөөнүн объектиси: кызамык жана кызамыкка окшош оорулар менен ооруган балдар жана өспүрүмдөр.

Изилдөөнүн милдети: азыркы кызамык жана кызамыкка окшош оорулардын клиникалык, эпидемиологиялык жана лабораториялык өзгөчөлүктөрүн, бул бейтаптардын иммундук статусунун өзгөчөлүктөрүн келечектүү изилдөө, оорунун оор түрлөрүн жана татаалдашуу коркунучун аныктоо.

Изилдөөнүн максаты: дарылоо-алдын алуу иш-чараларын иштеп чыгуу жана татаалдашуулардын жана жагымсыз натыйжалардын өнүгүү коркунучун азайтуу үчүн балдарда жана өспүрүмдөрдө кызамыктын жана кызамыкка окшош экзантемалардын клиникалык-лабораториялык өзгөчөлүктөрүн аныктоо.

Изилдөө ыкмалары: жалпы клиникалык, биохимиялык, ИФА, ПЧР диагностикасы, энтеровирустук жугуштуу ооруга ИХА, иммунологиялык статусун аныктоо: флуоресценттик микроскопияда моноклоналдык антителолор ыкмасы, интерлейкиндер, кандагы моноциттердин жана нейтрофилдердин фагоцитардык активдүүлүгүн изилдөө.

Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыгы: балдар жана өспүрүмдөр арасындагы кызамыкка окшош оорулардын козгогучтарынын түзүмү биринчи жолу берилген. Заманбап кызамыкка жана эң кеңири тараган кызамыкка окшош ооруларды диагностикалоонун клиникалык жана лабораториялык критерийлери аныкталды, биринчи жолу жугуштуу оорунун козгогучтарынын таасирине жараша оорунун жана татаалдашуусунун оор түрлөрүн өнүктүрүү мүмкүнчүлүгү жана салыштырмалуу тобокелдиги статистикалык түрдө эсептелген. Кызамыктын орточо жана оор түрлөрүндө балдарда Т-клеткасынын жетишсиздиги пайда болоору аныкталган, ал CD3+, CD4+ жана CD8+ жана CD16+ лимфоциттеринин салыштырмалуу санынын жана фагоциттик активдүүлүктүн олуттуу төмөндөшү менен мүнөздөлөт. Азыркы мезгилде кызамык жана кызамыкка окшош ооруларды дарылоонун жана алдын алуунун оптималдуу схемалары негизделген. Балдардын жана өспүрүмдөрдүн кызамык жана кызамыкка окшош оорулары менен ооруган бейтаптарды башкаруунун алгоритми иштелип чыккан.

Колдонуу боюнча сунуштар: изилдөөлөрдүн натыйжалары Республикалык клиникалык жугуштуу оорулар ооруканасынын ишине киргизилди. Диссертациялык материалдар И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын окуу программаларында колдонулат.

Колдонуу чөйрөсү: баштапкы медициналык-санитардык жардам, балдар ооруканалары.

РЕЗЮМЕ

диссертации Чечетовой Светланы Владимировны на тему «Корь и кореподобные экзантемы у детей и подростков (диагностика, лечение)» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Ключевые слова: дети, подростки, корь, краснуха, энтеровирусная экзантема, ОРВИ, аллергическая сыпь, парвовирусная инфекция В-19, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика.

Объект исследования: дети и подростки с корью и кореподобными вирусными экзантемами.

Предмет исследования: проведение проспективного изучения клинико-эпидемиологических и лабораторных особенностей современной кори и кореподобных вирусных экзантем, особенностей иммунного статуса у этих больных, для выявления риска развития тяжелых форм болезни и осложнений.

Цель исследования: выявить клинико-лабораторные особенности кори и кореподобных вирусных экзантем у детей и подростков для разработки лечебно-профилактических мероприятий и снижения риска развития осложнений и неблагоприятных исходов.

Методы исследования: общеклинические, биохимические, ИФА, ПЦР диагностика, ИХА на энтеровирусную инфекцию, определение иммунологического статуса: метод моноклональных антител в люминесцентной микроскопии, интерлейкины, исследование фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови.

Полученные результаты и их новизна: впервые представлена этиологическая структура кореподобных вирусных экзантем у детей и подростков. Определены клинико-лабораторные критерии диагностики современной кори и наиболее часто встречающихся кореподобных вирусных экзантем, впервые статистически рассчитаны шансы и относительный риск развития тяжелых форм болезни и осложнений в зависимости от этиологического фактора инфекции. Установлено, что при среднетяжелой и тяжелой формах кори у детей развивается Т-клеточная недостаточность, которая характеризуется достоверным снижением относительного числа CD3+, CD4+ и CD8+ и CD16+ лимфоцитов, фагоцитарной активности. Обоснованы оптимальные схемы лечения и профилактики кори и кореподобных вирусных экзантем на современном этапе. Разработан алгоритм ведения больных с корью и кореподобными вирусными экзантемами у детей и подростков.

Рекомендации по использованию: для врачей всех уровней здравоохранения, детских коллективов, в учебных программах для обучения студентов, врачей-интернов и клинических ординаторов Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева.

Область применения: первичная медико-санитарная помощь, детские стационары, инфекционные больницы, детские коллективы, высшие учебные медицинские заведения.

RESUME

of Chechetova Svetlana Vladimirovna's dissertation on «Measles and measles-like exanthemas in children and adolescents (diagnosis, treatment) » for the degree of doctor of medical sciences in the specialty 14.01.08 – pediatrics

Key words: children, adolescents, measles, rubella, enteroviral exanthema, ARVI, allergic rash, parvovirus B-19 infection, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment, prevention.

The object of study: children and adolescents with measles and measles-like exanthemas.

The subject of the study: conducting a prospective study of clinical, epidemiological and laboratory features of modern measles and measles-like exanthemas, features of the immune status of these patients, to identify the risk of developing severe forms of the disease and complications.

Objective of the study: to present the etiological structure, clinical, epidemiological and laboratory criteria for the diagnosis of measles and measles-like viral exanthemas and to develop treatment and preventive measures to reduce the risk of complications and adverse outcomes.

Research methods: general clinical, biochemical, ELISA, PCR diagnostics, ICA for enterovirus infection, determination of immunological status: method of monoclonal antibodies in fluorescent microscopy, interleukins, study of the phagocytic activity of monocytes and neutrophils in the blood.

The results obtained and their novelty: the etiological structure of measles-like exanthemas in children and adolescents is presented for the first time. Clinical and laboratory criteria for the diagnosis of modern measles and the most common measles-like diseases have been determined; for the first time, the chances and relative risk of developing severe forms of the disease and complications depending on the etiological factor of the infection have been statistically calculated. It has been established that with moderate and severe forms of measles, children develop T-cell deficiency, which is characterized by a significant decrease in the relative number of CD3+, CD4+ and CD8+ and CD16+ lymphocytes, and phagocytic activity. The optimal treatment and prevention regimens for measles and measles-like exanthemas at the present stage are substantiated. An algorithm has been developed for the management of patients with measles and measles-like exanthemas in children and adolescents.

Recommendations for use: for doctors at all levels of healthcare, children's groups, in educational programs for training students, interns and clinical residents of the Kyrgyz State Medical Academy named after. I. K. Akhunbaeva.

Scope of use: primary health care, children's hospitals, infectious diseases hospitals, children's groups, higher educational medical institutions.



Формат бумаги 60 x 90/16. Объем 3 п. л.
Бумага офсетная. Тираж 50 экз.
Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92