

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

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Кадырова Р.М.

Бишкек – 2024

СОДЕРЖАНИЕ

		Стр. с-по-
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ		3-4
ВВЕДЕНИЕ		5-12
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ		13-50
1.1	Этиология и эпидемиология кореподобных вирусных экзантем	12-25
1.2	Клинико-лабораторная диагностика кори и кореподобных вирусных экзантем	25-38
1.3	Иммунологический статус детей и подростков, больных корью и кореподобными экзантемами (клеточный и гуморальный иммунитет)	38-44
1.4	Лечение и профилактика кори и кореподобных экзантем у детей и подростков	44-50
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		50-69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ		70-231
3.1	Этиологическая структура и эпидемиологические особенности современной кори и кореподобных экзантем у детей и подростков	70-98
3.1.1	Эпидемиологические особенности кори	81-87
3.1.2	Эпидемиологические особенности кореподобных экзантем (краснуха; парвовирусная инфекция В-19; энтеровирусная экзантема; ОРВИ с аллергической сыпью)	87-98
3.2	Клинико-лабораторные особенности кори и кореподобных экзантем у детей и подростков	99-191
3.2.1	Клинико-лабораторные особенности кори	99-116
3.2.2	Клинико-лабораторные особенности краснухи	116-132
3.2.3	Клинико-лабораторная характеристика группы детей и подростков с клиническим диагнозом “ОРВИ с	132-148

	аллергической сыпью”	
3.2.4	Клинико-лабораторная характеристика парвовирусной инфекции (В-19)	148-169
3.2.5	Клинико-лабораторная характеристика энтеровирусной экзантемы	169-191
3.3	Иммунологические особенности кори	192-219
3.3.1	Характеристика клеточного и гуморального иммунитета у больных с корью	192-214
3.3.2	Сравнительный анализ уровня IgE у детей с корью и кореподобными экзантемами	215-219
3.4	Особенности лечения и профилактики кори и кореподобных вирусных экзантем у детей и подростков	219-236
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		237-238
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		239-240
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ		241-274
ПРИЛОЖЕНИЯ		275-276

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВГ	Вирусный гепатит
ВИД	Вторичный иммунодефицит
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПС	Врожденный порок сердца
ВУИ	Внутриутробная инфекция
ВЧГ	Внутричерепная гипертензия
ГИЭ	Гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ГКС	Глюкокортикостероиды
ДН	Дыхательная недостаточность
ДПЗиГСЭН	Департамент профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора
ДМЖП	Дефект межжелудочковой перегородки
ДМПШ	Дефект межпредсердной перегородки
ДЦП	Детский церебральный паралич
ЖКТ	Желудочно–кишечный тракт
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИЛ 4,6	Интерлейкины 4,6
ИРИ	Иммунорегуляторный индекс
ИФА	Иммуноферментный анализ
ИФИ	Интегральный фагоцитарный индекс
ИХА	Иммунохроматографический анализ
ИЭ	Инфекционная эритема
КР	Кыргызская Республика
МЗ КР	Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
НЦОМид	Национальный центр охраны материнства и детства
ОАК	Общий анализ крови
ОАМ	Общий анализ мочи
ОАП	Открытый артериальный проток
ООО	Открытое овальное окно
ОР	Относительный риск
ПВИ	Парвовирусная инфекция
ПКТ	Прокальцитонин крови

ППЦНС	Перинатальная патология центральной нервной системы
ПТИ	Протромбиновый индекс
РИТ	Реанимация и интенсивная терапия
РКИБ	Республиканская клиническая инфекционная больница
РН	Реакция нейтрализации
РНК	Рибонуклеиновая кислота
РСК	Реакция связывания комплемента
РЦИ	Республиканский центр иммунопрофилактики
РФ	Российская Федерация
Са	Кальций
СБО	Синдром бронхиальной обструкции
СВК	Синдром врожденной краснухи
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	С – реактивный белок
ТАК	Транзиторный апластический криз
ЦИК	Циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	Центральная нервная система
ЦСЖ	Цереброспинальная жидкость
ЦСМ	Центр семейной медицины
ЦТЛ	Цитотоксические Т-лимфоциты
УФО	Ультрафиолетовое облучение
ФНО- α	Фактор некроза опухоли
ФП	Фагоцитарный показатель
ФЧ	Фагоцитарное число
ЭВИ	Энтеровирусная инфекция
ЭВМ	Энтеровирусный менингит
ЭКД	Экссудативно–катаральный диатез
CD	(англ. cluster of differentiation antigens) — это антигены на поверхности клеток, маркеры, отличающие одни типы клеток от других.
ЕСНО	Enteric Cytopathic Human Orphan
НК-клетки	Natural killer, или естественные киллеры, представляют собой группу лимфоцитов врожденного иммунитета, образующихся в костном мозге
HFMD	Hand, Food and Mouth disease

ВВЕДЕНИЕ

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 [12,14]. В связи с частотой тяжелых форм болезни, высокой летальностью и контагиозностью, корь называли «детской чумой» [169].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поставила задачу элиминации кори во всем мире в XXI веке [36,39,123]. 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. Вакцина КПК - Приорикс (Глаксо Смит Кляйн, Бельгия) была зарегистрирована в России в 2001 году, а вакцинацию в Кыргызстане начали проводить уже с 2002 года [38,54].

Так, в 2011 году была вспышка кори в Кыргызстане и в некоторых странах СНГ. Большинство детей, заболевших корью в этот период, были в возрасте до 1 года (62,0%). По данным Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ДПЗиГСЭН) КР в период с 2001 по 2010 гг. в нашей стране был зарегистрирован 171 случай кори, а в 2011 году – 221 случай. В то же время, статистические данные в этот период времени были занижены, т.к. в стране в 2010 года происходили массовые беспорядки, соответственно регистрация случаев заболевания корью и краснухой проводилась не в полном объеме. С конца 2014 года отмечался повторный рост заболеваемости корью в

Кыргызстане, который достиг эпидемического пика в 2015г. (по данным ДПЗиГСЭН), составив 17779 случаев [123]. В период эпидемии кори, из-за недостатка тест-систем, по рекомендации ВОЗ было разрешено выставлять диагноз корь также на основании клинико-эпидемиологических данных. С 2018 года отмечался повторный рост числа больных корью. По данным Республиканского центра иммунопрофилактики МЗ КР – РЦИ в 2019 году зарегистрировано 2380 случаев кори (интенсивный показатель - 36,7 на 100 000 населения). В 2020-2021 гг. в связи с пандемией коронавирусной инфекции и сокращением обращаемости пациентов в медицинские учреждения по поводу других инфекционных заболеваний, не связанных с COVID-19, регистрация кори на территории Кыргызстана практически не проводилась. За период времени с января по май месяцы 2020 года было зарегистрировано 733 больных корью, и до конца 2020 года случаи кори официально не регистрировались.

В то же время, характерная для кори пятнисто-папулезная сыпь может наблюдаться у больных и 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 этой высоко контагиозной инфекции с другими заболеваниями, имеющими схожую клиническую картину [45,65,107].

До настоящего времени было недостаточно публикаций о дифференциальной диагностике кореподобных экзантем, также продолжается поиск методов их ранней диагностики и схем патогенетической терапии. Подобная ситуация складывалась и в Кыргызской Республике: изучение методов диагностики и лечения кори и кореподобных экзантем в последние годы не проводилось [140,150]. 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). 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. Полученные результаты позволят снизить риск развития внутрибольничного инфицирования корью, предупредить осложнения и помогут выбору адекватных схем лечения с целью сокращения времени пребывания в стационаре и уменьшения случаев неблагоприятного исхода.

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:

1. Ранняя этиологическая расшифровка кори и кореподобных вирусных экзантем внедрена в практическое здравоохранение для своевременной диагностики, изоляции высоко контагиозных больных и снижения внутрибольничного инфицирования.
2. 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.).
3. 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.
4. Материалы диссертационного исследования использованы при составлении Клинических протоколов по кори и краснухе, утвержденных

приказом Министерства здравоохранения Кыргызской Республики от 23.08.2022 г. № 1023.

5. 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 диссертации

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология и эпидемиология кореподобных вирусных экзантем

Исторически было определено шесть «классических» инфекционных экзантем детства, четыре из которых являются вирусными. Номера были присвоены в 1905 году [147].

1. Корь – вирусное очень контагиозное заболевание.
2. Скарлатина – бактериальная инфекция, в лечении которой необходима антибактериальная терапия.
3. Краснуха – вирусное заболевание, опасное в первую очередь для беременных из-за эмбриотропности возбудителя.
4. Болезнь Филатова-Дюкса (краснуха скарлатинозная) протекает как лёгкая форма скарлатины. В конце XX века наблюдали синдром ошпаренной кожи, которая напоминала пластинчатое шелушение, основной причиной которого считали экзотоксин-продуцирующий золотистый стафилококк. В современной медицине Болезнь Филатова-Дюкса не является самостоятельным диагнозом.
5. Инфекционная эритема - парвовирусная инфекция В19, которая по характеру сыпи требует дифференцирования как с корью, так и со скарлатиной. Парвовирусная инфекция В-19 опасна в первую очередь для беременных и лиц с иммунодефицитом.
6. Детская розеола – другие названия: шестая болезнь, псевдокраснуха (лат. *Pseudorubella*). Вирусное заболевание, проявляющееся обильной сыпью после трех дней лихорадки, переносится легко. Детская розеола (лат. *Roseola infantum*), внезапная экзантема (лат. *Exanthema subitum*) — инфекционное заболевание, инфекция, возбудителем которой считают вирус герпеса человека 6 и реже 7 типа, распространенное среди детей, преимущественно до 2-летнего возраста.

Корь и кореподобные экзантемы у детей и подростков остаются актуальной проблемой медицины во всем мире, в том числе и в Кыргызстане

[1,260,269]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поставила задачу элиминации кори во всем мире в XXI веке, т.к. корь вызывает эпидемии у детей раннего возраста протекает часто в тяжелой форме и существует вероятность неблагоприятного исхода болезни [18,34,40,200,202].

Корь – это антропонозная, высококонтагиозная, «летучая» инфекция вирусной этиологии, поэтому часто ее называют «подъездной инфекцией». Заболевание характеризуется общей интоксикацией, сопровождающейся высокой температурой тела (до 40,5°C), катаральными явлениями, поражением глаз, воспалением слизистых оболочек полости рта, характерной этапной пятнисто-папулезной сыпью и частым развитием осложнений [2,42,53,207,208].

Корь известна с древних времен. В IX веке н.э. корь была описана арабским врачом Разесом. Корь в средние века и в начале XX века была одной из самых распространенных детских инфекционных болезней, которая характеризовалась тяжелым течением и летальностью среди детей до трех лет [271,272,274].

Вирусная природа возбудителя кори была доказана в 1911 году Д. Андерсеном и Д. Гольдбергом. Вирус выделен в 1954 году Д. Эндерсом и Т. Пилбсом. В сентябре 1975 года *Measles virus* зарегистрирован Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) как типовой вид рода *Morbilli virus*. В марте 2017 году таксону, который относится к числу РНК-содержащих вирусов, как и большинству других видов из семейства *Paramyxoviridae*, изменили научное название на *Measles morbilli virus*.

Корь являлась одной из основных причин смерти среди детей раннего возраста в довакцинальный период. Ежегодно во всем мире от кори умирало свыше 10 млн. детей [62,71,73,210,214]. Основной причиной летальных исходов кори являются осложнения со стороны респираторного тракта (пневмонии), центральной нервной системы (энцефалиты, менингиты, менингоэнцефалиты, энцефаломиелиты). В период 2000-2014 гг. противокоревая вакцинация привела к снижению глобальной смертности от кори на 79,0% и предотвратила около 17,1 млн. смертей. Однако корь и до нашего времени остается эндемичной и

является одной из ведущих причин смертности в развивающихся странах, где отсутствует плановая активная иммунизация против данной инфекции. До 98,0% смертности от кори приходится на детей развивающихся стран, таких как Индия, Бангладеш, Нигерия и др. Взросление кори объясняется потерей протективных антител через 10 лет, лишь у 36,0% вакцинированных сохраняются защитные титры антител [72,83,88]. Взрослые и подростки переносят заболевание тяжелее, т.к. много субъективных жалоб, а также и у них могут развиваться осложнения. Кроме того, у лиц с иммунодефицитным состоянием могут быть повторные заболевания корью.

Существует мнение о возможности трансплацентарной передачи заболевания, корь у беременных приводит к более высокому риску преждевременных родов, самопроизвольного аборта.

По разным источникам в мире регистрируется ежегодно от 5 до 30 млн. случаев кори, из которых около 1 млн. заканчиваются летально. Последние 20 лет ВОЗ пытается ликвидировать корь, и в период элиминации вируса кори рекомендовалось лабораторное подтверждение каждого случая кори.

По сведениям Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний в 19 странах Европейского союза продолжается вспышка кори, начавшаяся в 2016 году в Румынии. Заболеваемость поддерживается в основном за счет непривитых граждан и лиц с неизвестным прививочным анамнезом. Так, в 2017 г. от кори умерло 110 000 человек, большинство из которых дети в возрасте до пяти лет [99,111,120,221,234,238].

В 2018 году в странах Европейского региона заболевание было зарегистрировано: в Румынии (2712), Франции (2173, из них 48,0% случаев в провинции Новая Аквитания), Греции (1948) и Италии (805).

Подъем заболеваемости корью очень часто совпадает с политико-экономическим кризисом в странах. Так, в Украине в 2018 году было зарегистрировано 15 261 случаев кори, из которых 8 случаев с летальным исходом.

Несмотря на то, что с началом пандемии COVID-19, из-за которой прогнозировали резкое снижение всех воздушно-капельных инфекций, по данным ВОЗ от 09.01.2020, в Демократической Республике Конго с начала 2019 года зафиксирована самая масштабная эпидемия кори в мире, выявлено более 310 тысяч случаев заболевания корью, более 6 тысяч заболевших умерло [news.mail.ru/incident/40131118].

В России 88,0% заболевших корью были непривиты против кори. С началом 2014 года ситуация не улучшается, также отмечается подъем кори даже среди жителей Москвы, чаще болеют школьники и молодые люди. В Российской Федерации, подъем заболеваемости корью среди населения, начавшийся в 2018 году, сохраняется на сегодняшний день, по данным СМИ, на 09.01.2020 в Якутске зарегистрирована вспышка кори около 70 человек [133,246].

Источником кори является только больной человек, в том числе атипичными формами болезни [156,170]. Больной корью заразен с последних дней инкубационного периода (2-е сутки), в течение всего катарального периода (3–4-е сутки) и периода высыпания (3–4-е сутки). С 5-х суток появления сыпи больной корью становится незаразным. Однако, при наличии осложнений (пневмония) период заразности удлиняется до 10 суток с момента появления экзантемы. Механизм передачи кори – капельный, основной путь передачи – воздушно-капельный. В окружающую среду вирус попадает при кашле, чихании, распространяется на значительные расстояния с потоками воздуха, может проникать в соседние помещения через коридоры и лестничные клетки, по вентиляционной системе и даже на другие этажи здания. Передача инфекции через предметы и третье лицо практически отсутствует вследствие малоустойчивости вируса во внешней среде [155,187].

Восприимчивость к кори высокая, индекс контагиозности составляет 96,0-100,0% [157,158]. В допрививочном периоде эпидемический процесс коревой инфекции характеризовался следующими признаками: цикличностью с повышением заболеваемости через 2–5 лет, зимне-весенней сезонностью,

преимущественным поражением детей в возрасте до 5 лет. Массовая плановая иммунизация привела к резкому снижению заболеваемости, укорочению периодичности и отсутствию сезонности. Среди заболевших увеличился удельный вес детей старшего возраста, подростков и взрослых [138,159,160,181].

Временная естественная защищенность против кори имеется у детей первых 3 месяцев жизни вследствие наличия врожденного иммунитета, полученного от матери, если она переболела корью. В дальнейшем иммунитет снижается, и в возрасте 6–10 месяцев жизни дети становятся восприимчивыми к данной инфекции. При отсутствии у матери специфических противокоревых антител ребенок может заболеть даже в периоде новорожденности. Иммунитет после перенесенной кори, как правило, стойкий, пожизненный. Быстро развивается и длительно сохраняется коревая анергия, часто уже в ранние сроки возникают бактериальные осложнения (пневмония, отит). Корь, к сожалению, может являться и внутрибольничной инфекцией, которая обусловлена не только высокой частотой инфицирования, но и несвоевременностью обследования в период ухудшения состояния больных, что затрудняет диагностику и лечение. Поэтому изучение вопросов своевременного диагностирования, клинико-эпидемиологических особенностей внутрибольничных инфекций у детей раннего возраста, тщательного выявления возбудителя заболевания, изучение его свойств, факторов патогенности и чувствительности к антибиотикам могут способствовать снижению развития осложнений и уменьшению летальных исходов [151,152].

Краснуха (Rubeola) – это кореподобное, вирусное заболевание, поражающее только человека, проявляющееся мелкопятнистой сыпью, незначительным воспалением верхних дыхательных путей и лёгким интоксикационным синдромом, генерализованной лимфаденопатией и поражением плода у беременных [110,112,143]. Вирус краснухи относится к тогавирусам (семейство *Togaviridae*, род *Rubivirus*). Тога (плащ) покрывает двойной мембраной свою молекулу РНК. Во внешней среде вирус нестоек,

быстро погибает при высушивании, при изменениях рН (ниже 6,8 и выше 8,0), под влиянием ультрафиолетовых лучей, эфира, формалина и других дезинфицирующих веществ. Контагиозность вируса краснухи, по сравнению с корью меньше, но он также обладает летучестью и требует изоляции в «Мельцеровский» бокс.

Впервые в литературе упоминание о краснухе установлено ещё в XVI веке. А в 1829 году Вагнер установил отличия этого заболевания от кори и скарлатины, и краснуха была выделена как отдельная инфекция. В 1938 году японские исследователи доказали вирусную природу инфекции путём заражения добровольца. В 1941 году немецкий учёный Грегг выдвинул теорию о тератогенности вируса краснухи на плод при заражении матери во время беременности [81,143]. Несмотря на давность истории изучения краснухи, возбудитель которой не однотипен с возбудителем кори, до сих пор среди врачей неправомерно используется термин «коровая краснуха» [257,258,275].

Каждый случай краснухи на сегодняшний день должен быть лабораторно подтвержден согласно рекомендациям ВОЗ. Наиболее часто для подтверждения диагноза используются методы ИФА и ПЦР. Лабораторное уточнение диагноза краснухи имеет большое значение для контактных молодых женщин в ранние сроки беременности, когда возникает необходимость рекомендации медицинского аборта при появлении подозрения на вероятное развитие аномалий [21,80,212,233]. Краснуху приходится дифференцировать также и от других кореподобных экзантем, это, прежде всего парвовирусная инфекция В-19, энтеровирусная экзантема, лекарственная аллергия и др.

По данным ВОЗ, в 2017 г. зарегистрировано 724 случая краснухи в 20 странах Европейского региона из 46 стран (87,0%), представивших данные по краснухе (в том числе нулевую отчетность). Эти данные позволяют предполагать недостаточную регистрацию краснухи во всех странах на фоне роста заболеваемости корью, т.к. активная иммунизация против кори и краснухи проводится одновременно. Низкий уровень выявления заболеваемости краснухой как среди детей, так и взрослых можно объяснить

слабо выраженными симптомами интоксикации и кратковременностью сыпи на коже, редкими осложнениями со стороны респираторного тракта, благоприятным течением в большинстве случаев, малочисленностью лабораторных исследований. Наряду с приобретенной краснухой важное значение в педиатрии имеет диагностика синдрома врожденной краснухи (СВК), который является следствием первичной инфекции женщины в период беременности. По некоторым данным в 12,8% случаев смерти плодов и новорожденных обнаруживаются маркеры вируса краснухи. Врожденная краснуха у плода протекает как хроническая генерализованная персистирующая инфекция с выраженной вирусемией, разнообразными изолированными и общими нарушениями развития органов и тканей [5,19,242,248].

Источником краснухи является больной человек. Больные краснухой считаются заразными после появления у них сыпи, хотя они могут выделять вирус в период от 7 дней до появления сыпи до 5-7 дней после ее высыпания. После перенесённого заболевания формируется стойкий пожизненный иммунитет, но по некоторым данным возможно повторное заражение. При врожденной краснухе заразный период удлиняется до 18 месяцев, что затрудняет пребывание больного в стационаре. Кроме того, если женщина заразилась краснухой во время беременности, она может передать ее своему развивающемуся ребенку и причинить ему серьезный вред.

Путь передачи краснухи – воздушно-капельный, трансплацентарный. Восприимчивость к краснухе всеобщая, наиболее высока в возрасте от 3 до 4 лет. В период разгара заболевания максимальное выделение вируса из носоглотки отмечается при кашле, чихании, разговоре [30,31].

Парвовирусная В-19 инфекция (ПВИ В-19) – это пятая экзантема: инфекционная эритема, острое инфекционное заболевание преимущественно детского возраста. Парвовирус В-19 (от лат. *Parvum* — маленький) является ДНК-содержащим вирусом диаметром 18–24 нм, оболочки не имеет. Парвовирусы в основном являются возбудителями инфекционной

патологии у животных, опасным для людей является только штамм В-19. ПВИ В-19 широко распространена во всем мире и остается актуальной проблемой для клиницистов, так как регистрация этого заболевания остается очень низкой [3,15,216]. В литературе парвовирусная инфекция (В-19) описывается как кореподобная вирусная экзантема, которая имеет сходные клинико-эпидемиологические признаки с корью и краснухой.

Впервые в 1981 г. G.R. Serjeantetal обнаружил парвовирус в крови детей с апластическим кризисом анемии, а в 1983 г. было показано, что этот вирус является возбудителем так называемой пятой болезни — инфекционной эритемы. По современным представлениям патологию человека вызывает один представитель этого семейства, вирус рода Erythroparvovirus парвовирус В-19. Впервые он выделен в 1974 году Y. Cossart и соавт. из образца крови №19 при скрининговом обследовании пациента на вирусный гепатит В. В настоящее время известно 3 генотипа эритропарвовирусов, выделенных от человека. Самый известный из них — парвовирус В-19 относится к 1 генотипу, который распространен на всех континентах и доминирует на территориях большинства стран. Вирус ингибирует образование кровяных клеток в живом организме, поражает почти исключительно клетки-предшественники эритроцитов человека костного мозга и крови, что приводит к развитию острой анемии. Поэтому вирус наиболее опасен для беременных (гибель плода), детей с патологией крови и иммунодефицитных пациентов [9,17,25,26].

Парвовирус В-19 может сохраняться в любой среде, неприхотлив, обычно вызывает спорадическую заболеваемость, реже формирует семейные или локальные вспышки. В странах с умеренным климатом отмечается зимне-весенняя сезонность ПВИ В-19, а эпидемические подъемы наблюдаются каждые 4-5 лет. Серопозитивность с возрастом растет, причем большинство людей заражается преимущественно в школьные годы. Во время вспышек в образовательных учреждениях инфицируются до 25,0-50,0% учащихся. В последующем, как показывают наблюдения, более половины всего взрослого населения становятся серопозитивными. При этом примерно 30,0-40,0%

женщин к моменту наступления у них беременности не имеют IgG к парвовирусу В-19, что и определяет потенциальную угрозу поражения плода [10,33,37,243].

В настоящее время известны три способа передачи парвовируса В-19: воздушно-капельный, трансфузионный и вертикальный. Воздушно-капельный механизм передачи считается наиболее вероятным. С учетом устойчивости возбудителя и наибольшей распространенности именно в детской «среде», не менее значим и контактный путь заражения. Во время вирусемической фазы инфекции вирус обнаруживают в слизи, в слюне, в мокроте дыхательных путей [94,103,105]. Предметы, контаминированные секретами больных, также являются реальным фактором передачи инфекции. Основным источником заражения ПВИ В-19 являются дети дошкольного и младшего школьного возраста. Заражение реализуется, как правило, в условиях длительного и тесного контакта (семьи, организованных детских коллективов). Многие случаи заболевания проходят вообще без указания на контакт с больным. Исследования показали, что от 0,5 до 1,5% женщин заражаются во время беременности без явного источника инфекции. Возможна и нозокомиальная передача ПВИ В-19 [8,22,75,79].

Инфицированная во время беременности женщина передает вирус плоду в 17,0-33,0% случаях. Это очень высокие цифры. Риск неблагоприятного исхода ПВИ В-19 у плода при этом является наибольшим в тех случаях, когда инфекция развивается в первые 20 недель беременности [24,27,48].

Парвовирус В-19 может передаваться через кровь (трансфузионный путь) или ее продукты. Инфицированные доноры крови даже без каких-либо клинических проявлений болезни могут иметь очень высокий уровень вирусемии: до 10-12 вирусных частиц/мл крови. Больные ПВИ В-19 обычно заразны в фазу активной вирусной репликации и вирусемии. После перенесенного заболевания формируется иммунитет, хотя есть описания случаев и повторного заражения парвовирусом ранее переболевших иммунодефицитных пациентов [43,47].

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) – это острое инфекционное вирусное заболевание, вызываемое различными серотипами энтеровирусов, характеризующееся полиморфизмом клинической симптоматики с вовлечением в патологический процесс нервной системы, кожи и слизистых (энтеровирусная экзантема), мышц, внутренних органов, высокой контагиозностью [92,276,277].

Энтеровирусы относятся к группе кишечных РНК-вирусов, семейству Picornaviridae, роду Enterovirus. Согласно традиционной классификации к энтеровирусам относятся полиовирус, 24 серотипа вируса Коксаки А, 6 серотипов Коксаки В, 32 серотипа вирусов ЕСНО (Enteric Cytopathogenic Human Orphan) и еще 5 энтеровирусов человека (энтеровирусы 68-72 типов). В 2003 году Международным комитетом по таксономии вирусов введена новая классификация. Энтеровирус человека, согласно его молекулярно-генетическим характеристикам, подразделяют на 5 видов: HEV-A, HEV-B, HEV-C, HEV-D и вирус полиомиелита (полиовирус) [93,215,217].

Энтеровирусы высокоустойчивы: в фекалиях при комнатной температуре сохраняются в течение нескольких недель, при низкой температуре и в замороженном состоянии – несколько месяцев и даже лет. Инактивируются при кипячении и применении дезинфектантов через 20 мин, воздействию УФО – в течение часа [13,95,122].

Первые вспышки эпидемической миалгии наблюдались в Исландии в 1874 году, а первые вспышки серозного менингита – в Париже 1910-1913 годах. В дальнейшем вспышки этих заболеваний описаны в разных странах и на всех континентах. На территории СНГ вспышка эпидемической миалгии наблюдалась в Киеве в 1957 году, а эпидемия менингита – в 1958 году в Приморском крае [122].

Общая заболеваемость ЭВИ в России составляет 4,74 на 100 тыс. населения, среди детей до 14 лет значительно выше – 26,14. Однако это не истинные цифры заболеваемости, поскольку на долю бессимптомного носительства приходится до 85,0%, в 12,0-14,0% случаев ЭВИ диагностируются как легкие лихорадочные заболевания, и только около 1,0-3,0% имеют тяжелое

течение, особенно у детей раннего возраста и лиц с нарушениями иммунной системы [95].

Анализ возрастной структуры показывает, что 95,7% всех случаев заболеваний ЭВИ зарегистрировано среди детей, показатель заболеваемости детского населения в России в 2015 году составил 37,7 случаев на 100 тыс. детей. Наибольший удельный вес среди заболевших составляют дети в возрасте 3-6 лет, показатель в этой группе составил 0,7 случая на 1000 контингента. Обращает на себя внимание факт увеличения числа регистрируемых случаев у детей первого и второго года жизни [122].

Заболевание встречается повсеместно, источником инфекции является только человек: больной или носитель. Передача инфекции происходит фекально-оральным, воздушно-капельным и трансплацентарным путями. Ведущим фактором, обуславливающим сезонный подъем ЭВИ, является водный. Вирус обнаруживается в крови, носоглотке, фекалиях и моче человека за несколько дней до появления клинических симптомов и выделяется во внешнюю среду с экскретами в наибольших концентрациях в ранние периоды заболевания.

Для ЭВИ характерна четко выраженная весенне-летняя и летне-осенняя сезонность - 80,6% случаев заболеваний регистрируется с июля по октябрь месяц. Сезонность характерна для фекально-орального механизма заражения, поэтому при других путях заражения сезонность не характерна [169,170].

Один и тот же серотип вируса может вызвать совершенно различные по клинике заболевания (даже в одной семье в одно время), и напротив – различные серотипы энтеровирусов могут давать заболевания со сходной клинической картиной. Для ЭВИ характерна высокая контагиозность (до 95,0%), могут наблюдаться как спорадические случаи, так и вспышки с охватом нескольких сотен или тысяч человек, а также крупные эпидемии. Чаще вспышки возникают в детских коллективах, наблюдается внутрисемейное распространение инфекции. Иммунитет пожизненный к тому типу вируса, которым было обусловлено заболевание. Внутрибольничное заражение

энтеровирусами является существенной частью всей перинатальной и детской патологии.

Аллергическая сыпь, крапивница, которая может появиться на фоне других инфекционных заболеваний, особенно вирусной природы, также следует отнести к категории кореподобных экзантем, т.к. сыпь при этом характеризуется схожей клинической симптоматикой с высыпаниями при кори. В последние годы отмечается повсеместный рост острых вирусных инфекций среди детей, частота тяжелых форм с резистентностью и торпидностью к проводимой терапии. Часто наблюдается сочетание вирусных инфекций и аллергии у одного пациента. Однако это непростое осложнение двух патологических состояний, а более сложный процесс взаимодействия факторов болезни. Инфекционные агенты могут выступать в качестве аллергена, особенно у предрасположенных к этому детей. Также некоторые острые вирусные инфекции у ребенка могут привести к обострению аллергического заболевания и вызвать прогрессирование болезни [171,180].

На фоне повышенного аллергического состояния создаются условия для присоединения вторичной бактериальной инфекции. Острые вирусные инфекции выступают как триггер аллергопатологии. Очень часто триггером аллергопатологии служат разнообразные вирусы: кори и ветрянки, гриппа, парагриппа, энтеровирусы, ВИЧ. Острые вирусные инфекции способны нарушать барьерную проницаемость дыхательных путей и этим способствовать проникновению аллергена. У больных атопией при вирусных инфекциях обнаруживается повышение уровня общего IgE, усиление как немедленной, так и поздней фазы аллергической реакции. Данные об изменении уровня иммуноглобулина E при вирусных инфекциях у детей немногочисленны и противоречивы [46,51], требуют дополнительного изучения.

Таким образом, на сегодняшний день остаются проблемы, связанные с проведением дифференциальной диагностики кори у детей и подростков с другими кореподобными экзантемами. Учитывая легкий путь передачи (воздушно-капельный) у большинства вирусных инфекционных заболеваний,

их высокую патогенность, распространение в основном среди детского населения, в некоторых случаях риск тератогенного воздействия (краснуха, ПВИ В-19), данная проблема является весьма актуальной на фоне эпидемического подъема заболеваемости кори во всем мире [44,52,178,179].

1.2. Клинико-лабораторная диагностика кори и кореподобных вирусных экзантем

Клиническое определение кори согласно клиническому протоколу КР (приказ МЗ КР от 23.08.22, №1023): больной с температурой и пятнисто-папулезной сыпью и одним из следующих признаков: кашель, насморк, конъюнктивит.

Кодирование кори по МКБ-10: В05 – корь; В05.0 – корь, осложненная энцефалитом; В05.1 – корь, осложненная менингитом; В05.2 – корь, осложненная пневмонией; В05.3 – корь, осложненная средним отитом; В05.4 – корь с кишечными осложнениями; В05.8 – корь с другими осложнениями; В05.9 – корь без осложнений.

Подозрительный случай кори: любой больной, соответствующий клиническому определению заболевания.

Эпидемиологический связанный случай кори: больной, имеющий проявления и симптомы, соответствующие кори, находившийся в контакте с лабораторно подтвержденным случаем за 7-18 дней до появления симптомов.

Лабораторно подтвержденный случай кори: больной, имеющий проявления и симптомы, соответствующие кори, а также отвечающий лабораторным критериям подтверждения случая:

- обнаружение противокоревых IgM-антител в сыворотке крови, сухой капле крови или слюне; или
- из образца цельной крови, отделяемого носоглотки или мочи выявление РНК вируса кори методом ПЦР; или

- значительное нарастание противокоревых IgG-антител в парных сыворотках (более 4 раза), взятие крови для исследований осуществляется на 4 – 5 день с момента появления сыпи (1 сыворотка) и не ранее чем через 10 – 14 дней от даты взятия первой пробы (2 сыворотка) [149,177,193,206,264].

Пациенты с корью часто поступают в стационар под маской другого инфекционного заболевания: ОРВИ (27,6%), токсико-аллергическая реакция (10,3%), краснуха (6,9%), скарлатина (3,4%). Ошибочный диагноз при направлении свидетельствует о трудностях клинической диагностики и недостаточной настороженности врачей в отношении кори [124,132,139,255].

Корь характеризуется периодичностью, в клинической картине выделяют три основных периода: катаральный, период высыпаний, период пигментации (реконвалесценции). У большинства больных заболевание начинается с повышения температуры тела до фебрильных цифр (38,0–39,0°С – 46,0%, свыше 39,0°С - 23,1%), которая сохраняется 4,5±0,87 дня. Интоксикация (вялость, слабость, нарушение аппетита) максимально выражена в первые двое суток данного периода. У 100,0% больных наблюдается катаральный синдром в виде умеренно выраженных признаков назофарингита (заложенность носа, першение в горле, чаще влажный кашель), у 42,8% выявляется конъюнктивит. У 57,5% на слизистой оболочке мягкого неба отмечается пятнистая энантема. Пятна Бельского – Филатова – Коплика обычно обнаруживаются в 37,7–64,3% случаев (в начале периода высыпания) [57,84,101,115,256].

Период высыпания характеризуется появлением в большинстве случаев типичной пятнисто-папулезной сыпи, склонной к слиянию, с этапностью распространения (57,4%). У 28,6% больных отмечается геморрагический компонент сыпи, в 14,3% случаев высыпания могут быть мелкие «скарлатиноподобные». Увеличение лимфатических узлов преимущественно подчелюстной группы выявляется у 42,5% пациентов. Дисфункция желудочно-кишечного тракта (стул энтеритного характера до 3–6 раз в сутки с первых дней болезни) отмечается у 21,4 % [82,85,89,245].

Период пигментации наблюдается у 100,0 % больных, без выраженной этапности. В 89,4% случаев отмечаются осложнения (77,2% - бронхиты, 10,8% - пневмонии, 1,4% - менингоэнцефалиты) [11,23,29]. Корь часто протекает как сочетанная инфекция (вирусно-бактериальная, вирусно-вирусная).

Корь у привитых возникает у лиц, в организме которых специфические антитела не образовались или их содержание уменьшилось ниже защитного уровня. Корь в этих случаях протекает типично, со всеми свойственными ей клиническими проявлениями [60,61,85].

Краснуха, кодирование по МКБ-10: B06 – краснуха, B06.0+ – краснуха с неврологическими осложнениями, B06.8 – краснуха с другими осложнениями, B06.9 – краснуха без осложнений, G05.1 – краснушный энцефалит, G02.0 – краснушный менингит, G05.1 – краснушный менингоэнцефалит, M01.4 – краснушный артрит, J17.1 – краснушная пневмония.

ВОЗ разработала классификацию случаев краснухи. Случай, подозрительный на краснуху: случай заболевания, при котором признаки и симптомы соответствуют клиническим критериям для диагностики краснухи. Все случаи, подозрительные на краснуху, необходимо расследовать и классифицировать на основе клинических, лабораторных и эпидемиологических данных.

Лабораторно подтвержденный случай краснухи: случай заболевания, подозрительного на краснуху, который удовлетворяет критериям лабораторного подтверждения диагноза краснухи [251].

Эпидемиологически связанный случай краснухи: случай заболевания, подозрительного на краснуху, при котором не было проведено адекватное лабораторное обследование, но у данного больного за 12-23 дня до появления сыпи был контакт с лабораторно подтвержденным случаем краснухи.

Клинически диагностированный случай краснухи: случай заболевания, подозрительного на краснуху, при котором не было проведено адекватное лабораторное обследование и не установлена эпидемиологическая связь с подтвержденным случаем краснухи.

Неподтвержденный случай краснухи: случай заболевания, подозрительного на краснуху, который был расследован, и диагноз краснухи не подтвержден вследствие либо отрицательного результата правильно проведенного лабораторного обследования, либо наличия эпидемиологической связи с лабораторно подтвержденным случаем другой инфекции.

Случай, подозрительный на СВК: любой младенец в возрасте до одного года, у которого имеется заболевание сердца и/или подозрение на наличие глухоты и/или один из следующих симптомов поражения глаза: катаракта, снижение остроты зрения, нистагм, косоглазие, микрофтальм или врожденная глаукома [182,199,223,247].

Клинически подтвержденный случай СВК: клинически подтвержденным считается такой случай, при котором обнаруживаются два осложнения из пункта А или одно из пункта А и одно из Б:

А. Катаракта (-ы), врожденная глаукома, врожденное заболевание сердца, дефект слуха, пигментная ретинопатия;

Б. Пурпура, спленомегалия, микроцефалия, отставание в развитии, менингоэнцефалит, заболевание с костной рентгенопроницаемостью, возникновение желтухи в течение 24 часов после рождения.

Лабораторно подтвержденный случай СВК: диагноз СВК подтвержден клинически и обнаружены противокраснушные IgM антитела [28,90,106,198].

Парвовирусная инфекция (ПВИ) В-19 или инфекционная эритема (*Erythema infectiosum*) — согласно МКБ 10 регистрируется под шифром В08.3 как «инфекционная эритема». По современным представлениям клинические проявления ПВИ В-19 варьируют от бессимптомных форм до угрожающих жизни состояний. Выраженность их зависит от возраста, гематологического и иммунного статуса пациентов [64,67,183,252,259].

Традиционно выделяют пять форм заболевания, связанных с парвовирусом В-19: инфекционная эритема (пятая болезнь); артропатия (артралгия или артрит); транзиторный апластический криз у пациентов с хроническими гемолитическими заболеваниями; апластическая анемия у лиц с

ослабленным иммунитетом; врожденная инфекция, приводящая к неиммунной водянке плода, внутриутробной гибели плода или выкидышу [267,268].

Сообщалось также о большом числе других синдромов, связанных с ПВИ В-19: хронический артрит, васкулит, миокардит, нефрит, лимфаденит, иммунная тромбоцитопения, менингит и энцефалит, гемофагоцитарный синдром, гепатит, генерализованный отек и др. Однако, причинно-следственная связь этих явлений с парвовирусами пока окончательно не подтверждена [59,108,109,113,219].

Подобно краснухе ПВИ В-19 может быть приобретенная и врожденная, это широко распространенное вирусное заболевание, представляющее собой серьезную проблему для иммунокомпрометированных лиц и пациентов с нарушениями кроветворения. У иммунокомпетентных пациентов парвовирус В-19 является этиологическим агентом так называемой инфекционной эритемы («пятой болезни»).

Врожденная инфекция, вызванная парвовирусом В-19 – тяжелое инфекционное заболевание плода (новорожденного), развивающееся вследствие антенатальной трансплацентарной передачи возбудителя. Характеризуется анемией, миокардитом, застойной сердечной недостаточностью, гепатитом с гемосидерозом, возможно развитие задержки психомоторного развития [41,50,104,135,232,241].

Постнатальная ПВИ В-19 может протекать в острой и прогрессивно текущей хронической форме. Инкубационный период ПВИ В-19 — чаще 5-14 дней, в ряде случаев он может удлиняться до 21 дня. Особенностью заболевания является наличие двух сменяющих друг друга периодов болезни [87,224,231].

Первый период может протекать бессимптомно или проявляться отдельными неспецифическими симптомами (лихорадкой, ларингитом, трахеитом, конъюнктивитом и др.), а у ряда пациентов и анемией. Болезнь начинается с симптомов, напоминающих ОРВИ (лихорадка, головная боль,

катаральные симптомы) и/или ОКИ (тошнота и диарея). Продолжительность этой симптоматики – примерно 4-7 суток.

Во втором периоде болезни появляется пятнисто-папулезная сыпь и/или артралгии (артриты), указанная симптоматика и продукция противовирусных антител, регистрируются одновременно. Возникает классическая эритематозная сыпь на щеках, так называемый симптом «пощечины». Эритема на щеках часто сопровождается появляющейся несколькими днями позже сливной пятнистой сыпью на туловище и конечностях. Сыпь эта имеет характерный сливной, так называемый «сетчатый, кружевной» рисунок. Для ПВИ В-19 экзантемы характерен «синдром папуло-пурпурных перчаток и носков» (в английской аббревиатуре PPGSS). Внешне это проявляется сливной эритемой кистей и стоп, отёком конечностей, артралгией, ограничением движений в суставах рук и ног [136,188,189].

Последующая трансформация сыпи предполагает ее достаточно быстрое, динамичное исчезновение, обычно начиная с «просветления» в центре каждого элемента. Поскольку к моменту появления сыпи вирус купируется, пациенты чувствуют себя в этот период достаточно неплохо. У большинства больных симптомы разрешаются в течение нескольких дней, но у ряда пациентов они иногда сохраняются несколько недель или даже месяцев. Сыпь исчезает, обычно не оставляя пигментации и шелушения. Особенностью инфекционной эритемы является повторное появление элементов сыпи после ряда неспецифических стимулов (изменение температуры воздуха, воздействие солнечного света, тяжелых физических нагрузок или эмоционального стресса) [146,184,186].

У детей заболевание, как правило, протекает легко и без осложнений. Тяжелая форма развивается преимущественно у лиц с иммунодефицитами различного происхождения. Приблизительно 25,0% инфицированных людей переносят бессимптомную форму ПВИ В-19, у 50,0% наблюдаются отдельные неспецифические симптомы, и только у 25,0% больных в клинике присутствуют характерная экзантема или артралгии. У детей ПВИ В-19 в

основном проявляется в форме инфекционной эритемы. Поражения суставов характерны для взрослых, хотя их можно наблюдать и у детей [55,125,141,142].

При ПВИ В-19 были описаны краснухо-, кореподобные и везикулезные кожные высыпания, и это - не редкость. Достаточно вспомнить, что Антон Тшаммер описал в 1889 году эту инфекцию как один из вариантов краснухи. В сочетании с синдромом Джанотти-Крости инфекционный процесс может также сопровождаться и сильным зудом [118,126].

При ПВИ В-19 может развиваться транзиторный апластический криз (ТАК). Поскольку эритроциты имеют сравнительно длительный срок жизни, разрушение ретикулоцитов у большинства пациентов с ПВИ формирует минимальный клинический эффект (нередко это явление «просматривается» и при общем осмотре не выявляется). Однако у детей с гематологическими заболеваниями (серповидно-клеточная анемия, талассемия, наследственный сфероцитоз, железодефицитная анемия) острая инфекция может привести к развитию тяжелого апластического криза с развернутой клиникой панцитопении. При биопсии костного мозга обнаруживают характерные гигантские пронормобласты с вирусными включениями. Грубые гематологические расстройства требуют проведения комплекса неотложных мероприятий, заместительных гемотрансфузий и т.п. [20,66,68].

Иммунитет обычно формируется один раз в течение жизни иммунокомпетентного человека и в последующем заболевание уже не повторяется.

ПВИ В-19 относится также к перинатальной инфекции, у беременной может приводить к выкидышу, внутриутробной гибели или развитию неиммунной водянки плода (8,9% случаев).

Данные проспективного исследования ПВИ В-19 у беременных женщин свидетельствуют о том, что риск потери плода у беременных, инфицированных до и после 20 недель беременности, составляет 11,0% и <1,0%, соответственно. Интервал между развитием инфекции у беременной и водянкой плода может колебаться в диапазоне от 2 до 8 недель и в среднем составляет 3 недели. В

зависимости от тяжести В19-индуцированная водянка плода может привести к гибели плода, однако может и спонтанно разрешиться рождением нормального младенца. Считается, что как водянка, так и смерть плода являются результатом тяжелой анемии, связанной с ПВИ В-19. С учётом особенностей образования эритроцитов плода (печёночный гемопоэз) системное поражение нередко приводит к грубым органным поражениям. В тяжёлых случаях заболевание манифестирует тяжёлой анемией (при рождении), сердечной недостаточностью из-за поражения сердца и признаками экстремедуллярного гемопоэза. При осмотре — бледность и мацерация кожи, отёк подкожной клетчатки, высыпания на коже по типу «черничного кекса» (blue berry muffin) (соответственно очагам экстремедуллярного кроветворения). В серозных полостях накапливается жидкость.

Согласно зарубежным рекомендациям, у иммунокомпетентных детей с классической формой инфекционной эритемы диагноз может быть установлен на основании клинических признаков, поскольку лабораторное подтверждение этиологии инфекции, как правило, не является существенным для оказания медицинской помощи.

Однако, в отечественной практике такой диагноз устанавливается только при наличии положительных результатов лабораторного обследования. Диагноз ПВИ В-19 чаще всего подтверждают серологически, поскольку считается, что негематологические проявления заболевания (сыпь, артралгии) опосредуются иммунными реакциями. Специфические IgM-антитела появляются в крови через 7-10 дней после инфицирования и сохраняются в течение 2-3 месяцев. У некоторых пациентов специфические IgM могут сохраняться в течение 6 месяцев или более. Поэтому наличие таких антител в низких титрах не является убедительным доказательством острой инфекции. IgG-антитела обычно появляются со второй недели заражения и сохраняются всю жизнь. Острая инфекция может быть диагностирована и ретроспективно по четырехкратному или более росту титра IgG. Наличие IgG-антител в отсутствие IgM свидетельствует о ранее перенесенном заболевании [49,76,77].

Обнаружение ДНК парвовируса В-19 посредством ПЦР обычно не используется для диагностики острой инфекции у иммунокомпетентных пациентов из-за сравнительно невысокой чувствительности. К тому времени, когда появляются симптомы, вирус, как правило, прекращается, поэтому отрицательный тест ПЦР не исключает ПВИ В-19 [4,6,7,197,225,236]. Кроме того, низкие уровни ДНК парвовируса В-19 могут присутствовать в сыворотке крови в течение нескольких месяцев после заражения. Поэтому серологические реакции по-прежнему остаются диагностическим методом выбора у иммунокомпетентных пациентов [78,102,129,134,174,175].

Энтеровирусная инфекция ЭВИ (экзантема). Инкубационный период составляет от 2 до 35 дней, в среднем – до 1 недели. Способность энтеровирусов поражать многие ткани и органы человека (ЦНС, сердце, легкие, печень, почки и др.) и определяет значительный клинический полиморфизм вызываемых ими заболеваний [254,262,265,266]. При этом можно выделить ряд общих клинических признаков, присущих ЭВИ: острое начало с появления лихорадки до 37,5-39°C, нередко (60,0%) имеющей двухволновой характер (в виде двух, реже трех температурных волн с интервалами 2-5 дней), появление катаральных явлений (ринофарингит), герпангины, экзантемы (везикулезного, пятнисто-папулезного, петехиального и геморрагического характера), миалгии, дисфункции кишечника, менингеальной и очаговой неврологической симптоматики. Рецидивы заболевания отмечаются в 10,0-30,0% случаев [169,170,208,211].

Помимо общих инфекционных проявлений каждый из клинических синдромов ЭВИ имеет свои особенности. Наиболее частыми проявлением ЭВИ являются острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей. Энтеровирусный фарингит, ринофарингит характеризуется острым лихорадочным началом, присоединением с 2-х суток катаральных явлений в виде насморка, кашля, гиперемией и зернистостью слизистой оболочки ротоглотки, небных дужек, умеренного увеличения региональных лимфоузлов и нормализацией состояния к 7-8-му дню [270,273].

Малая болезнь или «энтеровирусная лихорадка» проявляется кратковременной (в течение 1-3 дней) лихорадкой без выраженных локальных поражений. Лихорадка может быть двухволновой с интервалом в 1-2 суток. Характерны головная боль, умеренные мышечные боли, рвота, боли в животе. Нередко отмечается гиперемия и зернистость слизистой оболочки зева, умеренное увеличение лимфоузлов. Течение в основном благоприятное, возможны рецидивы.

Энтеровирусная экзантема, характеризуется общими симптомами, свойственными ЭВИ (лихорадкой 3-5 дней, головной и мышечной болью, тошнотой, рвотой) на фоне которых в 1-2-й день болезни на туловище, лице, конечностях появляется полиморфная пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь, сохраняющаяся 1-2 дня. Возможно появление геморрагических и петехиальных элементов диаметром 1-3 мм. В последнее время встречается везикулезная сыпь, которая локализуется на пальцах и ладонях кистей и стоп в виде везикул 1-3 мм, окруженных венчиком гиперемии. Иногда везикулы располагаются на ягодицах. На слизистой полости рта часто наблюдается пятнистая экзантема, отмечается увеличение шейных лимфатических узлов. Сочетание сыпи везикулезного, геморрагического или папулезного характера на пальцах, стопах и кистях, в сочетании с герпангиной наблюдается при болезни HFMD «Hand, Foot and Mouth Disease» – «Болезнь рука–нога–рот», которая обычно вызывается вирусами Коксаки А10, А16 и ЭВ71 [110,220,229].

Энтеровирусная диарея – обычно вызывается вирусами Коксаки А – 18, 20, 21, 22, 24 и ЕСНО 11, 14, 18 – серотипов, встречается преимущественно у детей первых двух лет жизни. На фоне общих симптомов, присущих ЭВИ появляются боли в животе, рвота, профузный пенистый стул зеленого цвета без патологических примесей 3- 4 раза, заболевание протекает без токсикоза и эксикоза.

В настоящее время особое значение уделяется ЭВИ 71 типа, который отличается высокой нейтропатогенностью, может вызывать крупные вспышки с летальными исходами [110,169,170,237,239]. Инфекция, вызываемая ЭВИ 71,

может иметь двухфазное течение. Первая фаза – заболевание начинается остро с повышения температуры до 38-40°C, которая держится от 3 до 5 дней, сопровождается головной болью, тошнотой, рвотой. Нередко наблюдаются боли в животе и в мышцах, жидкий стул. В некоторых случаях отмечаются катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, насморк, кашель. На 1–2-й день болезни появляется пятнисто–папулезная эритематозная сыпь или в отдельных случаях в зеве наблюдаются изменения по типу герпангины. Высыпания держатся в течение 24–48 часов, иногда до 8 дней и затем бесследно исчезают.

Лабораторному обследованию на ЭВИ подлежат лица при наличии у них одного или нескольких из следующих клинических симптомов/синдромов: очаговая неврологическая симптоматика (синдром острого вялого паралича, энцефалит), серозный менингит, сепсис новорожденных не бактериальной природы, HFMD – энантема полости рта и экзантема конечностей, герпангина, афтозный стоматит, миокардит, геморрагический конъюнктивит, увеит, миалгия и другие (в том числе, респираторный синдром, гастроэнтерит, экзантема, при возникновении групповой заболеваемости в детском организованном коллективе). В зависимости от формы инфекционного процесса материалом для исследования являются носоглоточные/глоточные смывы, отделяемое конъюнктивы, отделяемое везикул, кровь, ЦСЖ, секционный материал, фекалии в объеме 8-10 г. Достоверное подтверждение диагноза возможно только при использовании совокупности лабораторных методов: вирусологического (выделение вируса из фекалий, смывов из ротоглотки, крови, ликвора на 1 неделе заболевания до 14 дня); серологического (РН, РСК), позволяющих выявить специфические антитела к выделенному вирусу и нарастание титра антител в динамике заболевания не менее чем в 4 раза в парных сыворотках, взятых с интервалом 14 дней; ПЦР – диагностики (определение РНК вируса). Две пробы фекалий для выделения вируса отбирают у больного в течение 7 дней от начала заболевания, но не

позднее 14 дней, с интервалом 24–48 часов. Носоглоточные / глоточные смывы отбирают в первые 3–4 дня от начала заболевания [261].

Аллергическая сыпь на фоне вирусных инфекций, в частности ОРВИ, достаточно частое явление у детей. При ОРВИ у ребенка иммунная система активно борется с вирусом. Из-за этого увеличивается риск развития аллергической реакции и появления сыпи. Риск развития реакции и появления сыпи также может сохраняться еще в течение 1-2 недель после выздоровления, когда иммунная система еще ослаблена. Сыпь при ОРВИ у ребенка может появиться и из-за приема лекарств, в том числе и антибактериальных препаратов. В редких случаях, на фоне ОРВИ у ребенка может возникнуть крапивница.

Крапивница — это появление на коже зудящих волдырей (уртикариев). Уртикарии похожи на следы от «укуса» крапивы, поэтому заболевание так и называется. На коже внезапно появляются высыпания разных форм и размеров, которые часто возвышаются над кожей и сопровождаются зудом. Высыпания схожи с сыпью при кори, но проходят без следов за несколько часов (менее чем за 24 часа). Причины крапивницы очень разнообразны, но она может возникать в редких случаях и на фоне вирусной инфекции. Как своеобразная неаллергическая реакция организма на инфекцию. Иногда ситуация может развиваться очень быстро и достаточно тяжело, что может потребовать оказания ребенку неотложной помощи.

Вот эти ситуации:

- генерализованная крапивница, сопровождающаяся очень сильным зудом, т.е. распространение волдырей по всем кожным покровам, может сопровождаться очень сильным, нестерпимым зудом;
- появление отеков лица и шеи - ангионевротический отек (раньше его называли «Отек Квинке») — могут опухать губы, веки, пальцы и шея, отек шеи может представлять угрозу для жизни (отек гортани).

Связь аллергии и вируса формирует замкнутый круг, аллергия увеличивает восприимчивость ребенка к вирусам, а также повышает риск

развития осложнений. Вирус способствует возникновению атопического процесса, обостряя основное заболевание – грипп или простуду. К этому чаще всего добавляются аллергические реакции на продукты распада микроорганизмов и на медикаменты. Кроме того, грипп и ОРВИ могут спровоцировать негативную реакцию организма на привычные ребенку продукты или факторы окружающей среды.

ОРВИ — наиболее распространенная патология, на долю которой приходится около 90,0% всех инфекционных заболеваний. Взрослый человек болеет ОРВИ в среднем 2 раза в год, дети - от 3 до 6 раз. При этом аллергики в большей степени подвержены риску стать жертвой респираторных вирусов, а заболев, значительно тяжелее переносят симптомы ОРВИ. Вероятность того, что эти два заболевания столкнутся в одном организме, достаточно высока. Таким образом, у каждого 3–5-го пациента, обратившегося за медицинской помощью по поводу ОРВИ, может отмечаться та или иная аллергическая реакция.

Секрет кроется в общности механизмов развития ОРВИ и аллергии. Дело в том, что такие симптомы, как отек слизистой оболочки, заложенность носа, ринорея, в одинаковой степени характерны для ОРВИ и аллергического ринита. Их развитие происходит под влиянием медиаторов воспаления, среди которых одним из наиболее важных является гистамин. При ОРВИ инфекционные агенты атакуют клетки слизистых оболочек дыхательных путей, что, собственно, и приводит к развитию воспалительного процесса.

Гистамин, в свою очередь, способствует увеличению проницаемости стенок капилляров, гиперсекреции, что является причиной развития отечности, заложенности носа и ринореи. Интересно, что согласно данным ряда исследований при ОРВИ уровень гистамина, высвобождаемого тканевыми базофилами, повышается практически до значений, характерных для аллергических реакций.

Таким образом, дифференциальный диагноз кори и кореподобных экзантем с учетом полиморфизма клинической картины ЭВИ, ПВИ В-19,

краснухи должен носить комплексный характер и предусматривать оценку клинических проявлений заболевания совместно с данными эпидемиологического анамнеза и результатами лабораторного исследования. При этом возникает острая необходимость в этиологической расшифровке данных инфекционных заболеваний с использованием современных методов лабораторной диагностики ПЦР, ИФА, ИХА, экспресс-тестов. Четкое определение специфических патогномичных признаков заболевания позволит своевременно выставить правильный клинический диагноз, провести комплекс противоэпидемических мероприятий по изоляции заразного пациента, исключит возможность внутрибольничного контакта и даст возможность назначить адекватную терапию уже в ранние сроки госпитализации больного.

1.3. Иммунологический статус детей и подростков, больных корью и кореподобными экзантемами (клеточный и гуморальный иммунитет)

Механизмы, лежащие в основе поддержания защитного иммунитета к вирусу кори, до сих пор до конца не изучены.

Как правило, приобретенные материнские антитела против кори исчезают у большинства детей к возрасту 6-9 мес. Следует отметить, что женщины, получившие иммунитет в результате вакцинации, обычно имеют более низкий уровень анти-коревых антител по сравнению с женщинами, выработавшими иммунитет посредством естественной инфекции, поэтому дети могут стать восприимчивыми к кори уже в раннем возрасте.

Защитный иммунитет после кори, как правило, приобретается на всю жизнь. Взрослые, переболевшие корью в детстве, не заражаются ею даже по прошествии 65 лет. Однако исследования показали, что в редких случаях взрослые, которые переболели корью в детском возрасте, могут подвергнуться бессимптомной реинфекции вируса кори, которая приводит к формированию вторичного иммунного ответа. Однако повторная инфекция корью с полной

клинической картиной никогда не была описана среди лиц, приобретших естественный иммунитет [249,250].

Вирус кори заражает и функционально поражает иммунные клетки, что способствует развитию вторичных бактериальных осложнений, тяжелому течению кори и возникновению риска вероятности неблагоприятного исхода. Важную роль в формировании антигенспецифического В-клеточного иммунитета играют Т-фолликулярные хелперы – одна из субпопуляций CD4+ Т-хелперов. CD4+ лимфоциты, активируя макрофаги, которые в свою очередь поглощают разрушенные вирусом клетки, способствуют элиминации зараженных вирусом клеток. Так же в элиминации вируса кори участвуют специфические CD8+ Т-клетки. Именно они способны обнаруживать вирусный антиген на поверхности зараженных клеток и уничтожать такие клетки [58,86,96].

Однако на начальном этапе вирусы кори могут выходить во внутренние среды организма и инфицировать активированные Т- и В-клетки. Следует отметить, что вирус кори может стирать память иммунной системы человека, делая его уязвимым даже к заболеваниям, к которым у него уже был иммунитет. Корь может вернуть иммунную систему в «детское» состояние, ослабляя способность организма бороться с другими заболеваниями. Восстановление функционального иммунного ответа, включая устранение лимфопении, происходит через 2-4 недели после элиминации вируса кори [86,98].

Выделяют следующие особенности иммунной системы у детей:

- 1) незрелость системы фагоцитоза (незавершенность фагоцитоза);
- 2) незрелость натуральных киллеров;
- 3) снижен синтез интерферонов;
- 4) повышен синтез лизоцима;
- 5) высокая функциональная активность тимуса.

Критические периоды иммунитета ребенка:

I критический период - период новорожденности (до 28 дней жизни). Иммунная система ребенка подавлена. Иммунитет имеет пассивный характер и обеспечивается материнскими антителами (АТ). В этот период наблюдается слабая резистентность к условно патогенной, гноеродной, грам–негативной микрофлоре; склонность к генерализации гнойно-воспалительных процессов, возникновение септических состояний; высокая чувствительность к вирусным инфекциям [86].

II критический период – 3–6 месяцев жизни. В этот период наиболее выражено транзиторное снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови. Иммунный ответ имеет по большей части первичный характер без сохранения иммунной памяти. Вакцинация не влечет формирования иммунной памяти, и только ревакцинация формирует вторичный иммунный ответ. В возрасте до 4-5 мес. дебютируют Т-клеточные иммунодефициты. В возрасте около 6-ти месяцев преобладают дефициты антителообразования. Отмечается высокая чувствительность к ОРВИ (частые), корь протекает атипично, не оставляя иммунитета [114,121].

III критический период – второй–третий годы жизни. Значительное расширение контактов ребенка обуславливает повышение частоты инфекционных заболеваний, которая приводит к декомпенсации незрелых иммунных механизмов и манифестации аномалий иммунитета. В этот период дети чувствительны к ОРВИ и ЛОР заболеваниям.

IV критический период – четвертый–шестой год жизни. Завершается период становления приобретенного иммунитета. Заболевания верхних дыхательных путей приобретают хронический или рецидивный характер в связи с недостаточностью местного иммунитета.

V критический период – 12–13 лет. В этот период начинают активно функционировать половые железы, в связи с чем отмечаются половые отличия в иммунном статусе. Отмечается повышенная чувствительность к

микобактериям туберкулеза, тяжелее протекают аллергические и аутоиммунные заболевания [86,131].

Иммунный ответ, индуцируемый корью, парадоксально ассоциируется с подавлением ответа на несвязанные (некоревые) антигены, который длится от нескольких недель до нескольких месяцев или даже лет после выздоровления от перенесенной острой инфекции. Такое состояние иммуносупрессии повышает восприимчивость к вторичным бактериальным или вирусным инфекциям, вызывающим пневмонию и диарею, и являющихся основной причиной связанных с корью осложнений и летальных исходов. Корь также приводит к истощению значительной доли циркулирующих антител, специфичных к другим вирусам и бактериям. Этот механизм может служить объяснением повышения заболеваемости и смертности среди детей на протяжении более двух лет после перенесенной кори.

На начальном этапе кори вирус не инфицирует клетки эпителия дыхательных путей, но захватывается миелоидными клетками (дендритическими клетками или макрофагами), которые доставляют вирус в региональные лимфатические ткани [114,161,162,163].

В культуре человеческих В-клеток специфичные к вирусу кори CD8+ Т-клетки подавляют распространение инфекции вируса кори. CD4+ Т-лимфоциты также активируются в ответ на вирус кори и выделяют цитокины, способные модулировать гуморальный и клеточный иммунный ответ [253].

Цитокины – это иммунорегуляторные пептиды, продуцируемые клетками иммунной системы в ответ на воздействие антигенов. Их основными продуцентами являются лимфоциты. Кроме лимфоцитов, их секретируют макрофаги, гранулоциты, Т-хелперы, дендритные клетки, ретикулярные фибробласты, эндотелиальные клетки и другие типы клеток. Выделяют провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

Провоспалительные цитокины – фактор некроза опухолей альфа (ФНО-а), ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-12 оказывают противовирусный эффект как *in vivo*, так и *in vitro*. Продуцируются они преимущественно активированными макрофагами.

Активированные вирусами эпителио-и эндотелиоциты также способны их продуцировать [164,167].

Интерлейкин-6 представляет собой гликопротеин с $M = 21-28$ kDa, регулирует иммунный ответ, острофазный ответ, воспаление и гемопоэз. Одной из основных функций ИЛ-6 является регуляция процессов созревания антителопродуцирующих клеток и продукции иммуноглобулинов. ИЛ-6 участвует в активации Т-лимфоцитов, индуцирует синтез многих острофазных белков, может оказывать гормоноподобное действие на печень, поддерживая гомеостаз глюкозы. ИЛ-6 играет ключевую роль в развитии воспаления и иммунного ответа на инфекцию или повреждение тканей. Повышенный уровень ИЛ-6 наблюдается при многих патологических состояниях, таких как артрит, гломерулонефрит, псориаз, воспаление кишечника, миелома, лимфома, лейкемия; при травмах или обширных хирургических операциях, ишемии, ожогах, ИЛ-6 является одним из главных медиаторов повреждения тканей. Количественное определение содержания ИЛ-6 может иметь важное значение для оценки иммунного статуса организма [119,130,194].

Альфа-ФНО также относится к провоспалительным цитокинам, молекулярная масса 17 кД. Альфа-ФНО проявляет избирательную цитотоксичность в отношении некоторых опухолевых клеток; активирует гранулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, гепатоциты (продукция белков острой фазы), остеокласты и хондроциты (резорбция костной и хрящевой ткани), транскрипцию других провоспалительных цитокинов; стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов, фибробластов, эндотелиальных клеток (ангиогенез), гемопоэтических клеток, Т- и В-лимфоцитов; усиливает поступление нейтрофилов из костного мозга в кровь; обладает противоопухолевой и противовирусной активностью *in vivo* и *in vitro*. Количественное определение уровня альфа-ФНО также имеет большое значение при оценке иммунного статуса организма. Воспалительные реакции организма являются неспецифическими звеньями защиты, которые реализуются путем повышения концентрации в очаге воспаления гранулоцитов,

макрофагов и лимфоцитов. Первый этап запуска воспалительной реакции ассоциирован с активацией провоспалительных цитокинов (в частности, фактора некроза опухоли- α) [32,69,74].

К противовоспалительным цитокинам относится ИЛ-4, который продуцируется преимущественно Т-лимфоцитами субпопуляции Th типа 2. Ограниченная способность к выработке ИЛ-4 была обнаружена у тучных клеток, базофилов, В-лимфоцитов и стромальных клеток костного мозга.

ИЛ-4 представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 15-20 kDa. Преобладание ИЛ-4 в окружении наивных Th0-клеток приводит к их дифференцировке в Th2-клетки и развитию гуморального иммунного ответа. ИЛ-4 усиливает эозинофилию, накопление тучных клеток, индуцирует переключение синтеза IgG1 на IgG4 и IgE, индуцирует выброс гистамина и целого ряда биологически активных молекул тучными клетками и, таким образом, играет важную роль в развитии реакций гиперчувствительности I типа. Количественное определение уровня ИЛ-4 имеет важное значение при оценке иммунного статуса организма [56,74,97].

Инфекционные агенты могут выступать в качестве аллергена, особенно у предрасположенных к этому детей. Также, некоторые острые вирусные инфекции у ребенка могут привести к обострению аллергического заболевания и вызвать прогрессирование болезни. Что касается данных об изменении уровня иммуноглобулина E при вирусных инфекциях у детей, то они немногочисленны, противоречивы и требуют дополнительного изучения.

Прокальцитонин (ПКТ) – это полипептид, состоящий из 116 аминокислот и универсальный биохимический маркер острой фазы воспаления. Преимуществом определения прокальцитонина является то, что его синтез при системном воспалительном ответе достигает высоких уровней раньше, чем другие белки острой фазы. Известно, что прокальцитонин индуцирует выделение провоспалительных цитокинов моноцитами, макрофагами, включая фактор некроза опухоли α и ИЛ-6, которые в свою очередь усиливают экспрессию гена CALC-1 всеми клетками организма, что ведет к

повсеместному продуцированию прокальцитонина. Таким образом, весь организм выступает как эндокринный орган [16,244].

У перенесших корь детей наблюдается транзиторная лимфопения (сокращение количества лимфоцитов в крови) с сокращением количества Т- и В-лимфоцитов. Доля детей, у которых вырабатывается защитный уровень антител после вакцинации против кори, зависит от присутствия ингибиторных материнских антител, иммунологической зрелости реципиента вакцины, а также от дозы и штамма вакцинного вируса.

Таким образом, особенность иммунного статуса больных корью и кореподобными экзантемами на современном этапе продолжает оставаться актуальной и малоизученной проблемой у детей. Также особенности фагоцитарного звена иммунитета у детей на фоне течения кори на сегодняшний день изучены недостаточно. Цитокины как медиаторы воспаления и иммунитета могут иметь клиническое и прогностическое значение при коревой инфекции у детей и подростков. Анализ полученной информации позволит прогнозировать тяжесть и течение кори у детей, что будет способствовать снижению риска возможных осложнений, а также неблагоприятного исхода болезни [35,70,91,165,166,201].

1.4. Лечение и профилактика кори и кореподобных экзантем у детей и подростков

Большое значение в комплексе лечебных мероприятий при кори и кореподобных экзантемах имеют создание хороших санитарно-гигиенических условий и охранительного режима, рациональное питание, повышение защитных сил организма ребенка. Важнейшая задача лечебно-профилактических мероприятий — предупредить вторичное инфицирование и возникновение осложнений. Помещение, в котором находится пациент, должно быть чистым, хорошо проветриваемым. Госпитализировать больных корью следует в боксы или 1–2-местные палаты. Рекомендуется назначение

постельного режима в течение всего периода лихорадки и в первые 2 суток после нормализации температуры тела.

Учитывая наличие катарального синдрома при кори и других кореподобных экзантемах, необходимо строго следить за гигиеническим состоянием пациента: регулярно умывать, несколько раз в день промывать глаза теплой кипяченой водой, слабым раствором калия перманганата или 2,0% раствором натрия гидрокарбоната. Для профилактики стоматита рекомендуется чаще поить больного, полоскать полость рта отварами трав (ромашки, шалфея и др.). Конъюнктивы обрабатывают 3–4 раза в день масляным раствором ретинола ацетата, губы смазывают ланолиновым кремом, облепиховым маслом, маслом шиповника, каротолином. Диета назначается с учетом возраста ребенка, степени тяжести и периода заболевания. В остром периоде болезни показана молочно-растительная пища, механически и химически щадящая, с достаточным содержанием витаминов. Рекомендуется обильное питье: чай с добавлением малины или меда, клюквенный морс, сок шиповника, отвар изюма.

Основу терапии кори и кореподобных вирусных экзантем составляет патогенетическая и симптоматическая терапия. С целью борьбы с синдромом интоксикации назначают обильное питье (при легкой и среднетяжелой форме болезни), энтеродез, энтеросгель, зостерин ультра, внутривенное капельное введение реамберина, 10% раствора глюкозы с аскорбиновой кислотой; глюкокортикоиды и противосудорожные средства (по показаниям при тяжелой форме). Медикаментозную терапию применяют в зависимости от выраженности симптомов болезни, а также от наличия и характера осложнений. В качестве этиотропного лечения при вирусных инфекциях, по некоторым литературным данным рекомендуется применение препаратов человеческого рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ (виферон суппозитории, гриппферон капли, гриппферонспрей, офтальмоферон, виферон-мазь, виферонгель), а также индукторов интерферона (анаферон детский, циклоферон). В тоже время нет

данных, доказывающих наличие специфических противовирусных препаратов к вирусу кори и кореподобных заболеваний [153,213,263,278].

Симптоматическая терапия включает назначение жаропонижающих, отхаркивающих и противокашлевых средств, лечение конъюнктивита. Препаратами выбора для снижения температуры тела являются парацетамол. Для борьбы с кашлем используют ренгалин, бромгексин, микстуру с корнем алтея, пертуссин, коделак фито. При конъюнктивите у детей различного возраста с успехом применяют офтальмоферон; при рините используют местные сосудосуживающие средства (нафтизин, галазолин и др.) [154,172].

Антибиотики при вирусных инфекциях, как правило, не назначают. Детям раннего возраста, часто болеющим, с различными хроническими процессами антибиотики рекомендуют назначать уже при подозрении на осложнение бактериальной природы, а детям старшего возраста — после выявления первых признаков осложнения. Препаратами выбора являются макролиды (рокситромицин, кларитромицин, азитромицин), пенициллины (амоксциллин, амоксициллин-клавуланат), цефалоспорины (цефазолин, цефуроксим, цефотаксим). В течение всего острого периода и в периоде выздоровления показаны поливитамины, витаминно-минеральные комплексы. Десенсибилизирующую терапию проводят по показаниям (супрастин, тавегил, фенкарол) [172].

Лечение приобретенной формы краснухи, как правило, не требует назначения медикаментозной терапии, т.к. течение заболевания легкое, реже краснуха может протекать в среднетяжелой форме болезни. Учитывая отсутствие симптомов интоксикации в большинстве случаев краснухи назначение особого режима не требуется. Диета у больных с краснухой включает те же особенности, что и у больных с другими острыми респираторными вирусными инфекциями. В некоторых случаях медикаментозная терапия больных краснухой включает назначение антигистаминных препаратов. В случае повышения температуры тела выше 38,5°C назначается парацетамол 10-15 мг/кг с интервалом не менее 4 часов, не

более трех дней через рот или per rectum. Антибактериальные препараты при краснухе назначаются в случае развития бактериальных осложнений [106,107,110].

Также в настоящее время не существует эффективного противовирусного препарата для этиотропной терапии ПВИ В-19. В основном используется симптоматическая терапия. При артритах назначаются нестероидные противовоспалительные препараты. При развитии ТАК с тяжелой анемией (уровень гемоглобина ниже 60 г/л) может потребоваться переливание крови. Больным с хронической ПВИ В-19 и анемией помимо поддерживающей трансфузии эритроцитов показано внутривенное введение препаратов иммуноглобулина [63,100,127,128,209].

Лечение большинства больных с ЭВИ проводится в домашних условиях. Пациенты с поражением нервной системы и других органов (сердца, легких, печени, глаза), при наличии сопутствующего иммунодефицита, а также вне зависимости от клиники заболевания в возрасте до 7 лет (во время вспышки ЭВИ) подлежат госпитализации. Терапевтические мероприятия определяются тяжестью интоксикации и выраженностью клинических синдромов и включают этиотропные, иммунокорректирующие, патогенетические и симптоматические средства. В качестве средств этиотропной терапии могут применяться рекомбинантные интерфероны (в зависимости от возраста такие как: α -интерферон, виферон, реаферон, интрон А), в тяжелых случаях в сочетании с индукторами интерферона (анаферон детский, амиксин, циклоферон), курс лечения 7–10 дней. При миалгическом синдроме – НПВС (ибупрофен, диклофенак (взрослым) и др.) в возрастных дозах в течение 5-7 дней. Применение антибиотиков при ЭВИ нецелесообразно и возможно лишь при развитии бактериальных осложнений (пневмония, бронхит др.). Лечение ЭВ-менингита проводится с соблюдением следующих принципов, направленных на предупреждение или ограничение формирования необратимых церебральных расстройств: охранительный режим; уменьшение внутричерепного давления (дегидратационная терапия в течение 3-4 недель); улучшение кровоснабжения

мозга (трентал, кавинтон); нормализация метаболических процессов в мозге (пантогам, энцефабол, пикамилон, ноотропил). При необходимости назначается дезинтоксикационная и симптоматическая терапия. При наличии очаговой симптоматики применяют глиатилин в сочетании с актовегином, нейровитаминами. В качестве патогенетической терапии при ЭВ-менингите широко используют энергетические препараты (неотон, АТФ, элькар, карнитин). В тяжелых случаях при осложнении менингита или энцефалита отеком головного мозга больной переводится на ИВЛ, назначается 20,0% маннитол, гормональная терапия, целесообразно применение сосудистых препаратов (актовегин, кавинтон, трентал). Прогноз ЭВИ в целом благоприятный при неосложненном течении заболевания, выписка пациентов определяется клинической формой и тяжестью заболевания [107,110,153].

Сыпь у ребенка при ОРВИ обычно проходит сама и не требует лечения. Если реакция сильная, необходимо назначить антигистаминные препараты. Использовать мази при высыпаниях не рекомендуется. Любые спиртовые растворы и мази будут только дополнительной нагрузкой для иммунной системы, могут усилить проявления аллергии. Маме нужно следить, чтобы ребенок не задевал и не расчесывал пораженные участки. Если это случилось, кожу необходимо обработать легким антисептиком для профилактики воспаления. Интересно, что согласно данным ряда исследований [107,110] при ОРВИ уровень гистамина, высвобождаемого тканевыми базофилами, повышается практически до значений, характерных для аллергических реакций. Поэтому вполне логично, что антигистаминные средства часто входят в состав комбинированных препаратов для симптоматического лечения ОРВИ.

Инфекционные заболевания занимают одно из ведущих мест в патологии детского возраста, особенно такие серьезные, как корь и краснуха. В связи с тем, что основная защита от возникновения инфекционных заболеваний – это иммунопрофилактика, существуют различные вакцины, которые включены в Национальный календарь профилактических прививок [205,222,235,240]. Вакциноуправляемые инфекции, в том числе корь и краснуха – это инфекции,

при которых вакцинация предупреждает смертность, инвалидизацию, а при массовой иммунизации уменьшает циркуляцию возбудителя и даже приводит к его элиминации [145,168,185].

Основными принципами ликвидации кори являются: достижение и поддержание высокого (95,0–98,0%) уровня охвата населения прививками живой коревой вакциной, поэтому в Кыргызской Республике проводились национальные дни иммунизации в два этапа: охват детей старше 10 лет и лиц молодого возраста, затем от 1 года до 10 лет [203,204,218,226]. Эта мера была необходима из-за снижения вакцинации не столько по медицинским отводам, сколько по «лжерелигиозным» убеждениям родителей, которые вовлечены в период социально-экономического кризиса страны в различные религиозные течения [116,117,137,144,145,230].

Меры, которые в настоящее время доступны для профилактики парвовирусной инфекции В-19, неспецифичны и направлены на прерывание передачи инфекции в детских коллективах: должная гигиена рук, ношение масок, формирование правильных гигиенических навыков у ребенка и т.п. Не менее важно это и для лиц с нарушенной иммунной системой, анемией и для беременных женщин. Контроль распространения ПВИ В-19 в стационаре показал, что хорошая гигиеническая практика медицинского персонала может значительно снизить риск заражения инфекцией. Рекомендуется изоляция иммунодефицитных пациентов с ТАК в течение 7 дней с момента развития криза. Лица с нормальной иммунной системой, вероятно, не являются заразными после возникновения В-19-ассоциированной сыпи, артралгии или артрита [228]. Изучение предложенных вакцин против парвовируса В-19 в настоящее время приостановлено из-за связанных с ними побочных эффектов. Женщин, у которых диагностирована острая инфекция в первой половине беременности, следует, тем не менее, предупредить о риске потери плода и необходимости еженедельно проводить УЗИ в течение 2 месяцев, а при подозрении на тяжелую анемию необходим мониторинг и оценка гематокрита плода [176,191,196]. Возможность ПВИ должна быть заподозрена у

иммунокомпетентных пациентов с лихорадочными заболеваниями, сопровождающимися характерной сыпью, артропатией и/или апластическим кризом и ретикулоцитопенической анемией у пациентов с иммунодефицитами [173,190,192,195].

Методы специфической профилактики ЭВИ также не разработаны как из-за особенностей их эпидемиологии, так и из-за большого количества серотипов [227]. Профилактика инфекции базируется на общих противоэпидемических мероприятиях, проводимых при воздушно-капельных инфекциях. Ведущим при этом является распространение инфекции, на выявление источника возбудителя инфекции, в частности пищевых продуктов или питьевой воды, которые бы могли явиться факторами передачи энтеровируса, а также на определении круга лиц, подвергшихся риску заражения. Ранняя изоляция особенно важна в детских организованных коллективах. Длительность карантинных мероприятий в очаге с отсутствием нейро- и органических поражений составляет 10 суток, в очаге с их наличием – 20 дней. Дезинфекционные мероприятия в очагах проводятся по общим принципам, разработанным для инфекционных заболеваний с фекально-оральным механизмом передачи вирусной этиологии.

Таким образом, своевременно начатое адекватное лечение позволяет предотвратить развитие тяжелых осложнений и неблагоприятные исходы у детей и подростков с корью и кореподобными экзантемами. Для достижения поставленной цели необходимо четко определить основные клинико-эпидемиологические и лабораторные критерии диагностики данных заболеваний, разработать четкий алгоритм действия при проведении дифференциальной диагностики и сформулировать показания для проведения госпитализации тяжелых больных. Данный алгоритм действий позволит конкретизировать последовательность проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий, что исключит возможность дальнейшего распространения высококонтагиозных вирусных инфекционных заболеваний [148].

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. Все больные находились под наблюдением в профильных отделениях. Набор материала проводился методом сплошной выборки.

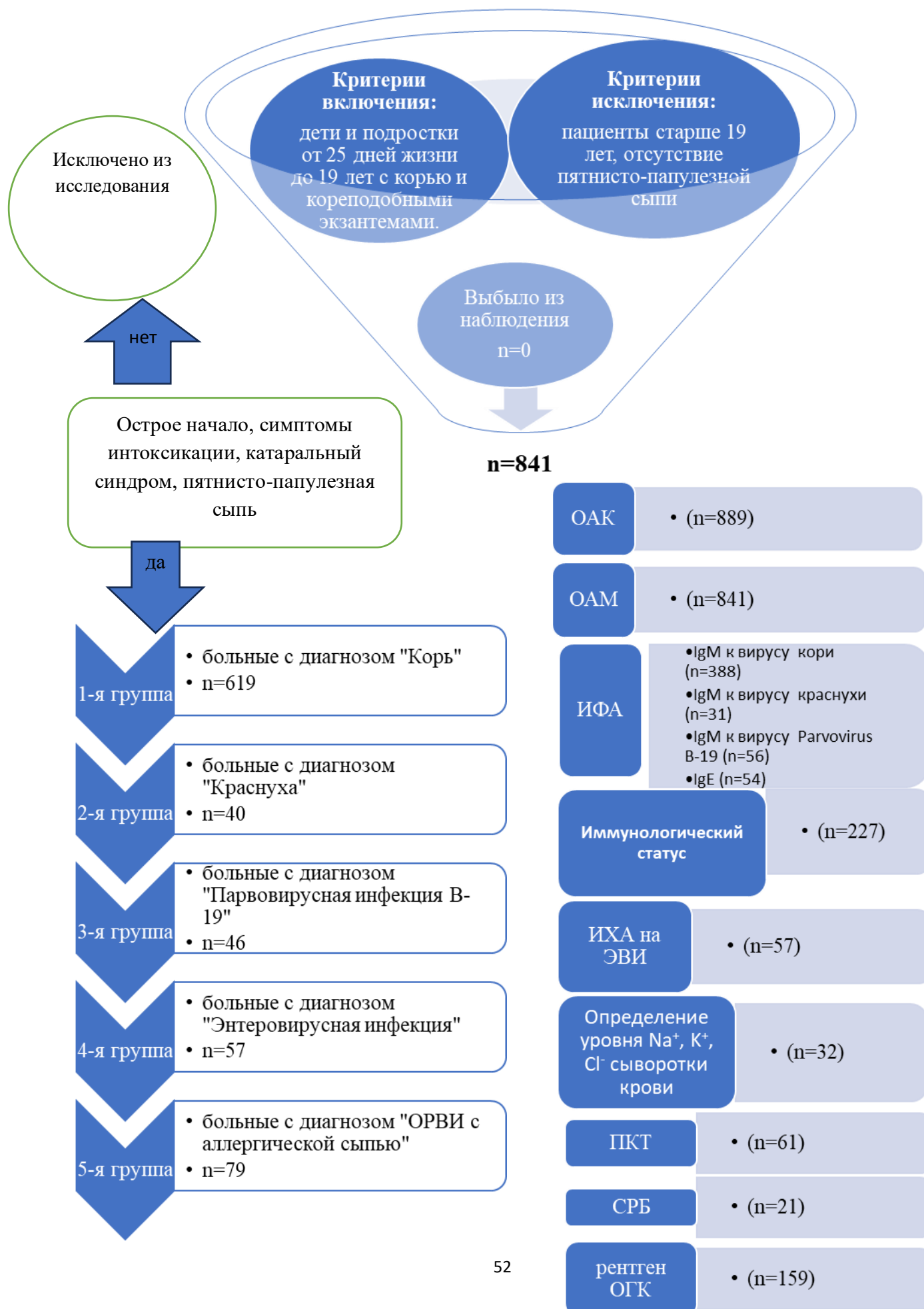
Из общего числа наблюдаемых больных с корью и кореподобными экзантемами (n=841) дети до 10 лет составили – 765 (90,06%), подростки в возрасте от 10 до 19 лет (согласно классификации ВОЗ) – 76 (9,04%). Из них дети до 1 года жизни - 382 (45,4%) случая. По половому признаку девочки составили 372 (44,2%), а мальчики – 469 (55,8%), городские жители преобладали 617 (73,5%) по сравнению с сельскими жителями 224 (26,6%) из общего числа больных (n=841).

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%).

Дизайн исследования



Общеклинические методы исследования включали подробный анализ акушерского анамнеза матери, анамнеза жизни и болезни больных с кореподобными экзантемами. Большое внимание было уделено сбору эпидемиологического анамнеза, который играл важную роль в диагностике заболевания. Проводилось изучение клинических проявлений заболевания и неотложных синдромов в динамике с использованием общепринятых методик.

Для сбора необходимых данных была разработана анкета, которая заполнялась при работе с пациентом и его родителями. Анкета включала основные паспортные данные больного, анамнез жизни, подробный анамнез заболевания и эпидемиологический анамнез. Следующий раздел подробно описывал динамику клинических симптомов, включая жалобы со стороны ребенка или его родителей (в зависимости от возраста пациента), объективные данные. Также в анкете был включен раздел лабораторного и инструментального исследования пациента и план проведенной в стационаре терапии. Основным критерием отбора наблюдаемых пациентов был случай «подозрительный на корь», т.е. острое начало болезни, наличие интоксикации, катаральных явлений и пятнисто-папулезных высыпаний на коже.

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.

У всех больных исследовался общий анализ крови и мочи в динамике течения болезни.

Биохимические исследования сыворотки крови проводили для определения электролитного состава сыворотки крови, уровня общего белка, коагулограммы. Исследования проводились при поступлении в стационар на пике выраженности симптомов интоксикации. За нормальный уровень электролитов сыворотки крови было принято считать: $\text{Na}^+=135,0-155,0$ ммоль/л, $\text{K}^+=4,15-5,76$ ммоль/л, $\text{Cl}^-=95,0-110,0$ ммоль/л, $\text{Ca}^{2+}=2,2-2,5$ ммоль/л (табл. 2.1).

Таблица 2.1 - Методы и объем лабораторных и инструментальных исследований

№	Методы лабораторного и инструментального исследования	Количество обследованных	Количество исследований
1.	Общий анализ крови	817	889
2.	Общий анализ мочи	841	841
3.	Серологические методы исследования (ИФА): IgM к вирусу кори IgM к вирусу краснухи IgM к вирусу ParvovirusB-19 IgE	388 31 56 54	388 31 56 54
4.	Иммунологический статус: метод моноклональных антител в люминесцентной микроскопии CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD4/CD8 интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО) исследование фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови (ФП, ФЧ, ИФИ)	72 21 72	103 21 103
5.	Метод иммунохроматографического анализа кала (ИХА) на энтеровирус	57	57
6.	Определение уровня Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ сыворотки крови	24	32
7.	Определение уровня Mg сыворотки крови	23	27
8.	Определение уровня Ca ²⁺ сыворотки крови	35	45
9.	Определение протромбинового индекса	37	41
10.	Определение фибриногена	10	13
11.	Общий белок крови	38	47
12.	С-реактивный белок (СРБ)	21	21
13.	Прокальцитонин (ПКТ)	45	61
14.	Определение уровня мочевины, остаточного азота, креатинина	45	58
15.	Определение уровня сахара в крови	41	56
16.	Определение уровня билирубина и его фракций в крови, АСТ, АЛТ	27	27
17.	Определение амилазы крови	4	4
18.	УЗИ внутренних органов	69	69
19.	Рентгенография органов грудной клетки	159	159

Определение электролитного состава сыворотки крови (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) проводилось на автоматическом агрегате – анализаторе AVL 988/3 с микропроцессорным управлением, который производит замеры, исчисления значений, калибровки, величины электродного напряжения. Все измеряемые и исчисляемые параметры выводились на буквенно-цифровом дисплее. Встроенный термопринтер позволял получать распечатки данных, сводок и другой информации. Определение общего белка сыворотки крови и показателей коагулограммы проводилось по общепринятой методике.

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

Иммуноферментный анализ (ИФА) — это метод лабораторной диагностики, основанный на реакции «антиген-антитело».

Обследование больных методом ИФА для определения уровня IgM к вирусу кори, краснухи проводилось на базе лаборатории ДПЗиГСЭН. Для лабораторного подтверждения кори и краснухи по рекомендации ВОЗ забор материала для ИФА исследования должен производиться от 5-го до 28-го дня болезни, а для проведения ПЦР отбор проб клинического материала (моча, носоглоточные смывы, ликвор) для исследований проводился на 1–3 день с момента появления высыпаний у больного.

Подготовка к ИФА исследованию: исследование проводится утром натощак; с последнего приема пищи должно пройти не менее 8 часов; не рекомендуется сдавать кровь на серологию после флюорографии, рентгена, физиотерапевтических процедур. Тип биоматериала: венозная кровь, сроки выполнения: 3-4 дня.

Применение аппарата для центрифугирования, работающего на 1.000 оборотов в минуту. Он требуется для разделения венозной крови на 2 фазы. Первая оказывается снизу пробирки, там сосредоточены все форменные элементы и остальные крупные вещества. Наверху располагается жидкая,

полупрозрачная, слегка желтоватая плазма. Она содержит мелкие компоненты, в том числе антитела, которые выявляют в процессе исследования.

Выделяют следующие этапы исследования:

1. Перемещение 1 мл плазмы в лабораторный планшет. Для этого используют специальный шприц, которым отбирают требующуюся дозу. На дне каждой лунки расположен конъюгат, в котором сосредоточены меченые антигены. Когда они входят во взаимосвязь с антителами против кори, формируются специальные комплексы, которые требуется подсчитать.
2. Перемещение планшета в аппарат для инкубации. Немного повышенная температура приводит к мгновенному образованию иммунных комплексов, состоящих из антигена и антитела. Для этого достаточно нескольких минут.
3. Подсчет сформировавшихся комплексов в фотоколориметре. Прибор испускает световые волны, которые останавливаются на меченых иммунных комплексах. Благодаря определенному световому диапазону происходит подсчет только заданных параметров. В отличие от остальных лабораторных методов, подсчет проводит само оборудование. Фотоколориметр выдает бланк, на котором распечатан точный титр искомых антител.

Положительный результат на АТ к кори Ig M говорит о том, что человек болен корью и заболевание находится в острой фазе. Если антитела данного класса не обнаружены, диагноз кори не подтверждается. Возможно, человек перенес заболевание ранее и у него сформировался иммунитет.

Исследование крови методом ИФА IgM к парвовирусной инфекции В-19 проводилось в лаборатории научно-исследовательского института молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики в г. Бишкек. Для определения антител IgM к иммуноглобулинам человека с Parvovirus В-19 были впервые внедрены в работу РКИБ и использованы тест-системы фирмы Вектор Бест, Россия.

Методика проведения теста включала следующие этапы анализа: по 100 мкл разбавленных проб или готовых к употреблению контролей ввести

пипеткой в соответствующие лунки титровальных стрипов, одну лунку необходимо оставить для холостого значения; инкубация образцов 60 минут (+/- 5 мин.) при 37°C (+/-1°C) во влажной камере; по истечении времени инкубации, лунки промойте (в промывателе или вручную); 100 мкл готового к употреблению IgM конъюгата ввести в соответствующие лунки (кроме холостого значения субстрата). Инкубация конъюгата 30 минут (+/-1 мин.) при 37°C (+/-1°C) во влажной камере. По истечении времени инкубации промойте лунки. В течение 60 мин. при 405 нм к холостому значению субстрата, эталонная длина волны в пределах 620-690 нм (например, 650 нм).

За период времени с декабря 2017 года по декабрь 2018 года (начало эпидемии в Кыргызстане, связанное с 2-мя завозными случаями кори из РФ г. Москва), лабораторией ДПЗиГСЭН для уточнения происхождения вируса кори методом генотипирования были отправлены 60 образцов крови, мазка из ротовой полости и мочи больных корью в институте Габричевского (г. Москва), из которых в 16 - был выявлен генотип В3 (генетическая линия MVs/Dublin.IRL/8.16), который активно циркулировал в г. Москве с июня 2017 года. В связи с чем данный подъем заболеваемости корью в КР в отчетах для ВОЗ был заявлен, как штамм В3. Забор материала осуществлялся на специальные транспортные среды, брали мазок со слизистых оболочек щек, небных дужек и небных миндалин (предварительно необходимо было прополоскать рот или дать ребенку выпить воды). Для транспортировки материала было необходимо соблюдение температурного режима (если температура внутри контейнера +4°C, транспортировка возможна только в течение 72 часов; более 72 часов – требовалась заморозка до -20°C). Моча транспортировалась в стерильном контейнере, также при температуре не более +4°C.

Исследование иммунного статуса также 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). Рассчитывался иммунорегуляторный индекс CD4/CD8. Циркулирующие иммунные комплексы определяли методом преципитации 3,5% полиэтиленгликолем 6000 (-Sigma, США) с последующим измерением оптической плотности с помощью спектрофотометрии.

Было проведено исследование фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови (метод Соколова В. В., Ренделя Э. И., 1983г). Лейковзвесь для постановки фагоцитарной активности лейкоцитов и нитросинеготетразолиевого теста выделяли по стандартной методике из гепаринизированной крови (10-20 ед/мл) осаждением эритроцитов при 37⁰С в течение 30-40 минут 10% раствором желатина при добавлении его в соотношении 1:10. Надосадок трижды обрабатывали 0,83% раствором хлористого аммония для лизирования эритроцитов, затем лейкозвесь трижды отмывали средой 199 (Фрейдлин И. С., 1986). Далее клетки ресуспендировали в среде 199, подсчитывали и доводили концентрацию до 5x10 в мл.

Фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов исследовали в тесте с монодисперсными частицами латекса. К 0,1 мл лейкозвеси добавляли 0,2 мл монодисперсных частиц латекса в концентрации 5x10/мл, перемешивали и помещали в термостат на 30 минут при температуре 37⁰С. После инкубации трижды взвесь отмывали средой 199 и готовили препараты, которые окрашивали по Романовскому-Гимзе. В препаратах подсчитывали удельное и абсолютное содержание фагоцитирующих клеток – моноцитов и нейтрофилов отдельно (фагоцитарный показатель – ФП), среднее количество частиц латекса, захваченных одним фагоцитом (фагоцитарное число – ФЧ), интегральный фагоцитарный индекс (ИФИ) (Фрейдлин И.С., 1986), который рассчитывали по формуле:

$$\text{ИФИ} = \text{ФП} \times \text{ФЧ} / 100,$$

где ИФИ – интегральный фагоцитарный индекс,

ФП – фагоцитарный показатель в %,

ФЧ – фагоцитарное число.

Также был использован тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) (Park В. Н., Fikrig S. M., Smithwick E. M., 1969). Принцип нитросинего тетразолиевого теста основан на поглощении из среды фагоцитирующими клетками растворенного бесцветного нитросинего тетразолия (НСТ) и восстановлении его под влиянием супероксид-аниона в нерастворимый темно-синий диформази́н. Активность восстановления НСТ отражает состояние бактерицидных пероксидазных систем клетки и коррелирует с образованием супероксидных радикалов (Земсков В. М., 1975; Ваксман М. Е., Маянский А. Н., 1977; Чесноков В. А., Воскресенский А. М., Свиридов Л. П., 1985). НСТ-тест интегрально характеризует кислородзависимые антиинфекционные системы фагоцита.

Для постановки НСТ-теста к 0,1 мл лейкоцита добавляли 0,1 мл 0,2% нитросинего тетразолия (“Reanal” ВНР). Смесь инкубировали в водяной бане при температуре 37⁰С в течение 15 минут. Затем клетки отмывали трижды средой 199 и готовили мазки. Полученные препараты фиксировали метанолом, окрашивали 2,0% водным раствором метилового зеленого. Учет реакции включал в себя подсчет относительного и абсолютного количества диформази́н-положительных клеток – моноцитов и нейтрофилов, расчет среднего цитохимического коэффициента (СЦК) реакции (Корчагина А. М., 1985). Для определения СЦК при учете реакции отмечали диформази́н-отрицательные клетки (0-степень активности), клетки с единичными гранулами диформази́на или с площадью, окрашенной до 25,0-30,0% (1-степень активности), клетки, цитоплазма которых на 30,0-70,0% окрашена диформази́ном (2-степень активности), клетки, у которых более 70,0% цитоплазмы содержит гранулы диформази́на (3-степень активности). В каждом препарате подсчитывали 100

нейтрофилов и 100 моноцитов. Средний цитохимический коэффициент рассчитывали по формуле:

$$\text{СЦК} = \text{Оха} + 1\text{хб} + 2\text{хв} + 3\text{хг} / 100,$$

где 0,1,2,3 – степень активности восстановления диформаза, а,

б, в, г – количество клеток каждой степени активности соответственно.

Также было проведено количественное иммуноферментное определение иммуноглобулина Е (ИФА-IgE-анализ) в крови больных кореподобными экзантемами, осложненными синдромом обезвоживания, проводилось у 54 пациентов. Забор крови осуществлялся при поступлении больного в стационар (РКИБ) на пике заболевания. В норме IgE в сыворотке крови у детей до 5 лет содержится в количестве до 20 МЕ/мл.

Для определения IgE исследованию подвергалась венозная кровь больного. Допускалось использование проб, содержащих антикоагулянты (гепарин, цитрат натрия, оксалат натрия, трилон Б). Анализировали не менее 40 мкл свежеприготовленных проб. Если анализ не проводился в течение 12 часов после взятия крови, пробы хранились в течение 2-х суток при температуре 4–10°C. Для длительного хранения пробы замораживались и хранились при температуре минус 10–20°C, в этом случае перед исследованием их размораживали и перемешивали встряхиванием или на шейкере. Набор реагентов позволял провести “сэндвич”- вариант твердофазного ИФА на основе моноклональных антител. Исследуемые и контрольные пробы вносили в лунки планшета для ИФА (иммуносорбент), в которые затем добавляли конъюгат (Кон) моноклональных антител против IgE с пероксидазой хрена. Количество связавшегося Кон выявляли после отмывания планшета с помощью субстратного раствора, содержащего ОФД и перекись водорода, интенсивность окрашивания которого пропорциональна уровню IgE в пробах материала. Изменение окраски регистрировали спектрофотометрически.

Для проб с предполагаемым уровнем IgE более 500 МЕ/мл, разведенных в 5 или 10 раз, полученное значение концентрации IgE умножали на фактор разведения (5 или 10 соответственно). Для проб с предполагаемой

концентрацией IgE менее 20 МЕ/мл, внесенных по 50 мкл, полученное значение уровня IgE делили на фактор концентрирования 2,5.

Содержание цитокинов ФНО, ИЛ-6, ИЛ-4 в крови определяли с помощью планшетного фотометр-анализатора «Huma Reader HS» (Human Gm BN) иммуноферментным методом (ИФА). Была использована тест-система ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Исследования проводились с помощью фильтра при длине волны 450нм. Полученные величины выражались в пг/мл.

В процессе исследования иммунного статуса детей и подростков, больных корью было проведено иммуноферментное определение концентрации интерлейкина- 4, 6 и фактора некроза опухоли (ФНО).

Метод количественного определения человеческого ИЛ-4,6 в биологических жидкостях человека и культуральных средах основан на твердофазном «сэндвич» – варианте иммуноферментного анализа. Специфическими реагентами набора являются моноклональные антитела к ИЛ-4,6 сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета.

На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах ИЛ-4,6 связывается с иммобилизованными антителами. Не связавшийся материал удаляется отмывкой. Связавшийся ИЛ-4,6 взаимодействует при инкубации с конъюгатом №1 (антитела к ИЛ-4,6 человека с биотином). Не связавшийся конъюгат №1 удаляется отмывкой. На третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). После третьей отмывки количество связавшегося конъюгата №2 определяют цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливают добавлением стоп-реагента и измеряют оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна количеству содержащегося в образце ИЛ-4,6.

Набор реагентов рассчитан на проведение 96 анализов, включая контроли. Для исследования небольших партий проб (от 1 исследуемой пробы до 89) предусмотрено проведение 6 независимых постановок ИФА. Диапазон измеряемых концентраций 0–100 пг/мл, чувствительность анализа – 0,4 пг/мл.

В качестве исследуемых образцов использовали сыворотку, плазму крови. Для определения концентрации ИЛ-4,6 возможно использование образцов как свежеприготовленных, так и хранившихся не более 3 мес. при температуре не выше минус 16°C. Допускается хранение до 1 года при температуре не выше минус 40°C. Перед постановкой анализа исследуемые образцы должны быть извлечены из холодильника и прогреты при температуре 18–25°C в течение 30 мин. Замороженные образцы должны быть быстро разморожены и обязательно тщательно перемешаны до однородной консистенции.

Иммуноферментное определение концентрации фактора некроза опухолей-альфа в сыворотке крови (альфа-ФНО) проводилось «сэндвич» методом, основанном на варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к ФНО-альфа.

На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах альфа-ФНО связывается с иммобилизованными антителами. Не связавшийся материал удаляется отмывкой. Связавшийся альфа-ФНО взаимодействует при инкубации с конъюгатом №1 (антитела к альфа-ФНО человека с биотином). Не связавшийся конъюгат №1 удаляется отмывкой. На третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). После третьей отмывки количество связавшегося конъюгата № 2 определяют цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина.

Реакцию останавливают добавлением раствора стоп-реагента и измеряют оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм.

Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна концентрации содержащегося в образце альфа-ФНО.

Набор реагентов рассчитан на проведение 96 анализов, включая контроли. Для исследования небольших партий проб (от 1 исследуемой пробы до 89) предусмотрено проведение 6 независимых постановок ИФА. Комплектуется всеми необходимыми реагентами для проведения ИФА.

С целью этиологического подтверждения диагноза энтеровирусной инфекции у детей и подростков в работу РКИБ был внедрен иммунохроматографический (ИХА) «Cer Test Enterovirus» экспресс-метод исследования, который представляет собой иммунохроматографический анализ для качественного выявления энтеровируса в кале пациентов с клиникой энтеровирусной экзантемы (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 - Иммунохроматографический (ИХА) «Cer Test Enterovirus»

Анализируемый образец жидкого биологического материала абсорбируется поглощающим участком тест-полоски.

При наличии в образце вируса он вступает в реакцию с нанесенными на стартовую зону специфическими моноклональными антителами против вируса, меченными окрашенными частицами, и продолжает движение с током жидкости. В аналитической зоне тест-полоски происходит взаимодействие со специфическими моноклональными антителами, иммобилизованными на поверхности мембраны, с образованием окрашенного иммунного комплекса. В контрольной зоне тест-полоски специфический окрашенный иммунный комплекс образуется независимо от наличия в тестируемом биологическом материале вируса (рисунок 2.2).

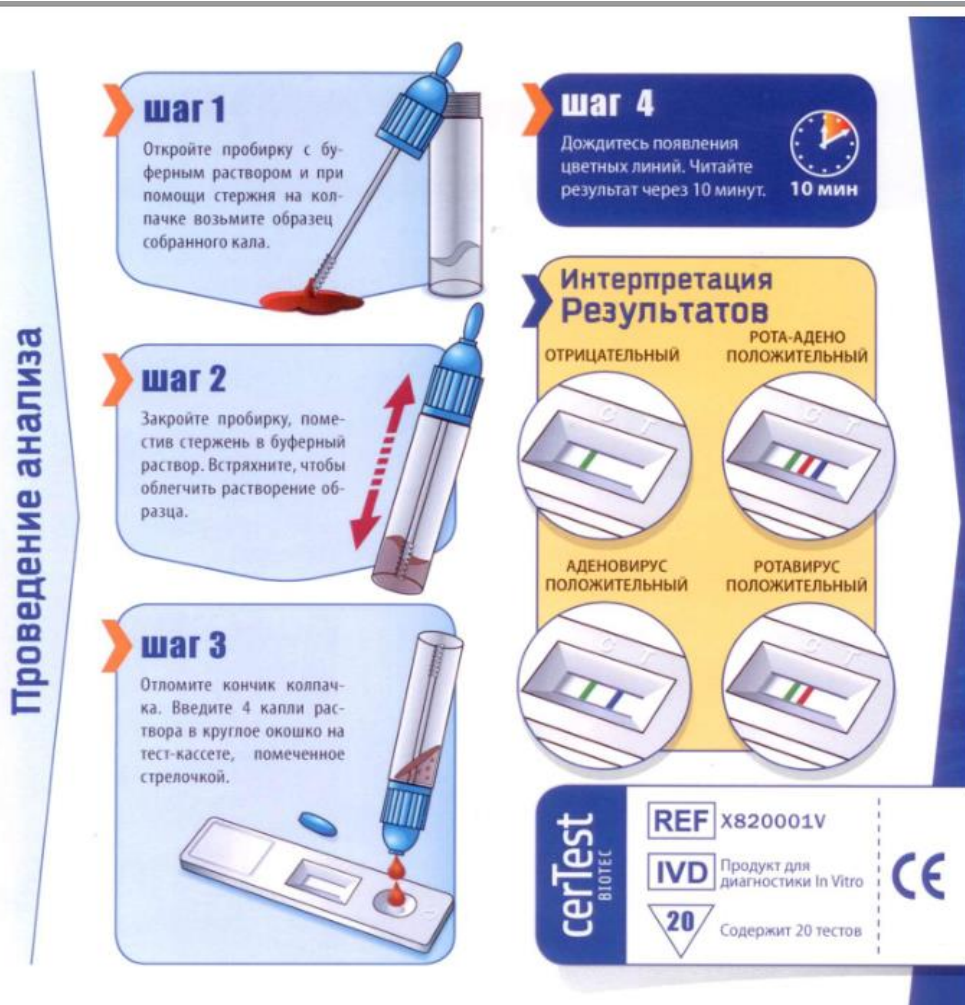


Рисунок 2.2 - Метод проведения ИХА

В том случае, если в анализируемом образце присутствует вирус, на тест-полоске образуются две параллельные окрашенные линии (красная

аналитическая, обозначенная буквой Т, и зеленая контрольная, обозначенная буквой С), что указывает на положительный результат анализа (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 - Оценка результата ИХА теста

В случае отсутствия в анализируемом образце вируса на тест-полоске образуется одна зеленая контрольная линия (С), что указывает на отрицательный результат анализа.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью компьютерной программы SPSS 20 «Statistical Package for the Social Sciences» - «статистический пакет для социальных наук». SPSS – универсальная система статистического анализа и управления данными. С июля 2009 г. пакет сопровождается фирмой IBM (International Business Machines) под именем IBM SPSS Statistics. В 2013 г. вышла очередная версия пакета – IBM SPSS Statistics 22, работающей под управлением различных операционных систем Windows, MacOSX, Linux.

Этапы аналитического процесса, реализуемого в SPSS: планирование; сбор данных; обеспечение доступа к данным; подготовка данных к анализу; выполнение анализа; формирование отчетов; представление и распространение результатов.

Основные блоки SPSS:

Редактор данных – гибкая система, внешне похожая на электронную таблицу, для определения, ввода, редактирования и просмотра данных.

Средство просмотра – упрощает просмотр результатов, позволяя показывать и скрывать отдельные элементы вывода, изменять порядок вывода результатов, перемещать готовые к презентации таблицы и диаграммы в другие приложения и получать их из приложений.

Многомерные мобильные таблицы – служат для отображения результатов анализа. Можно исследовать таблицы, перемещая строки, столбцы и слои и, таким образом, выявлять важные моменты, которые могут потеряться в стандартных отчетах. Также можно сравнивать группы, расщепляя таблицы так, чтобы каждый раз выводилась только одна группа.

Высококачественная графика – средство формирования полноцветных диаграмм с высоким разрешением: круговые и линейчатые диаграммы, гистограммы, диаграммы рассеяния, объемные диаграммы и многие другие.

Доступ к базам данных – конструктор чтения баз данных, позволяющий загрузить данные из любого источника с помощью нескольких нажатий кнопки мыши.

Преобразование данных – средство преобразования данных, помогает готовить данные к анализу. Можно с легкостью выделять подмножества в данных, объединять категории, добавлять, агрегировать, сливать, расщеплять и транспонировать файлы, а также проводить другие преобразования.

Структура пакета включает в себя команды определения данных, преобразования данных, команды выбора объектов. В нем реализованы следующие методы статистической обработки информации:

- суммарные статистики по отдельным переменным;
- частоты, суммарные статистики и графики для произвольного числа переменных;
- построение N-мерных таблиц сопряженности и получение мер связи; средние, стандартные отклонения и суммы по группам;

- дисперсионный анализ и множественные сравнения;
- корреляционный анализ; дискриминантный анализ; однофакторный дисперсионный анализ;
- общая линейная модель дисперсионного анализа (GLM);
- факторный анализ;
- кластерный анализ;
- иерархический кластерный анализ;
- иерархический лог-линейный анализ;
- многомерный дисперсионный анализ; непараметрические тесты; множественная регрессия;
- методы оптимального шкалирования и т.д.

Частотный анализ позволяет определить: частоту каждого из вариантов ответа на вопрос из теста; процентную частоту ответа к общему количеству респондентов (доля правильных ответов на данный вопрос, взятая в процентах от общего количества ответов); допустимое процентное значение (отсутствующие значения исключаются); накопленные процентные значения (это сумма процентов допустимых значений).

В SPSS имеется большое количество разнообразных процедур, при помощи которых можно произвести анализ связи между двумя переменными. Связь между переменными, относящимися к номинальной шкале или к порядковой шкале с не очень большим количеством категорий, лучше всего представить в форме таблиц сопряженности. Для этой цели в SPSS реализован тест хи-квадрат, по которому проверяется, есть ли значимое различие между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами. Кроме того, существует возможность расчета различных мер связанности.

Статистическая обработка материалов исследования включала определение относительных и средних величин, корреляционный (по методу Пирсона) и регрессионный анализ. Достоверность разницы относительных показателей и средних величин определялась путем вычисления критериев Стьюдента: “t” – достоверности и “P” – вероятности безошибочного прогноза,

на уровне $P < 0,05$ (т.е. 95,0%); $P < 0,001$. Разность показателей (средних величин) при $P > 0,05$ считалась недостоверной.

Корреляционный анализ проводился путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона, его достоверность определялась путем вычисления ошибки коэффициента корреляции. Достоверным коэффициент корреляции считался тогда, когда величина его превышала свою ошибку не менее, чем в три раза.

Также проводилось вычисление показателя относительного риска на фоне регрессионного анализа. В медицинской статистике, как правило, изучаются изменения риска наступления исхода в зависимости от какого-либо фактора. Относительный риск применяется при проспективных исследованиях, когда исследуемые группы формируются по признаку наличия или отсутствия фактора риска.

Для расчета относительного риска необходимо построить четырехпольную таблицу сопряженности, исходя из количества исследуемых, имеющих определенные факторные значения.

	Исход есть (1)	Исхода нет (0)	Всего
Фактор риска есть (1)	A	B	A + B
Фактор риска отсутствует (0)	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	A+B+C+D

Рассчитать значение относительного риска можно по следующей формуле:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \cdot (C + D)}{C \cdot (A + B)},$$

где A, B, C, D – количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности.

Если ОР равен 1, можно сделать вывод, что исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода; при значениях более 1 делается вывод о том, что фактор повышает частоту исходов; при значениях менее 1 – о снижении вероятности исхода при воздействии фактора.

Для улучшения восприятия результатов проведенного анализа исследования, информация была предоставлена в виде рисунков и диаграмм, таблиц и схем.

Таким образом, при изучении больных с корью и кореподобными вирусными экзантемами использовали общеклинические и биохимические методы лабораторного исследования. Для расшифровки этиологической структуры кореподобных заболеваний применяли современные методы: ИФА и ИХА. При этом, необходимо отметить, что предпочтительным методом выбора является ИФА, т.к. можно исследовать материал в широком диапазоне сроков болезни, доступность и большая достоверность результатов исследования.

Исследование иммунного статуса включало определение популяций лимфоцитов методом моноклональных антител в люминесцентной микроскопии; количественное иммуноферментное определение иммуноглобулина Е (ИФА-IgE-анализ); фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов исследовали в тесте с монодисперсными частицами латекса; иммуноферментное определение концентрации ИЛ-4, ИЛ-6 и альфа-ФНО (фактора некроза опухолей-альфа) в сыворотке крови.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью компьютерной программы SPSS 20. 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 экзантем у детей и подростков

Под нашим наблюдением в стационаре находился 841 пациент с корью и кореподобными вирусными экзантемами в возрасте от 25 дней жизни до 19 лет, которые были госпитализированы в Республиканскую клиническую инфекционную больницу в период с 2014 по 2022гг. Число больных корью и кореподобными экзантемами в разные годы напрямую зависело от заболеваемости в этот период в Кыргызстане.

Анализируя сезонность кори и всех кореподобных экзантем у детей и подростков, можно констатировать, что инфекционные заболевания, сопровождающиеся экзантемой, встречались в Кыргызстане круглый год. В то же время некоторый рост заболеваемости выявлен в зимне-весенние месяцы (рисунок 3.1.1).

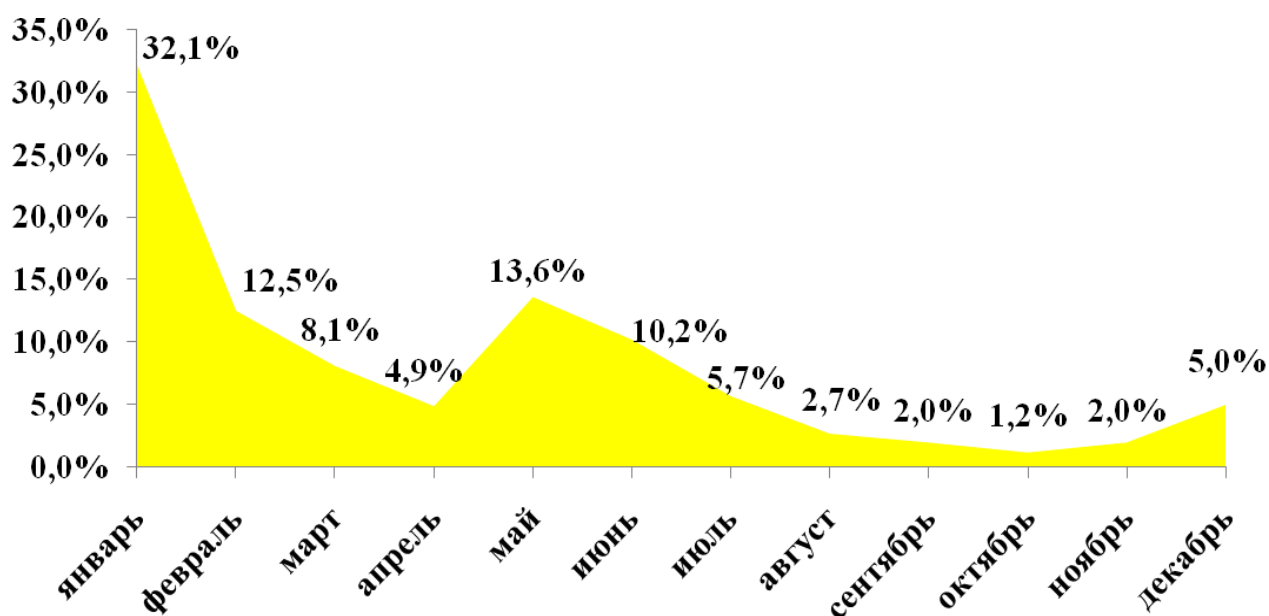


Рисунок 3.1.1 - Сезонность кори и кореподобных экзантем у детей и подростков, находившихся на стационарном лечении в РКИБ, 2014-2022гг, n=841

Возрастная структура (рисунок 3.1.2) всех пациентов была представлена детьми до 1 года - 382 (45,4%) и старше года - 459 (54,6%).

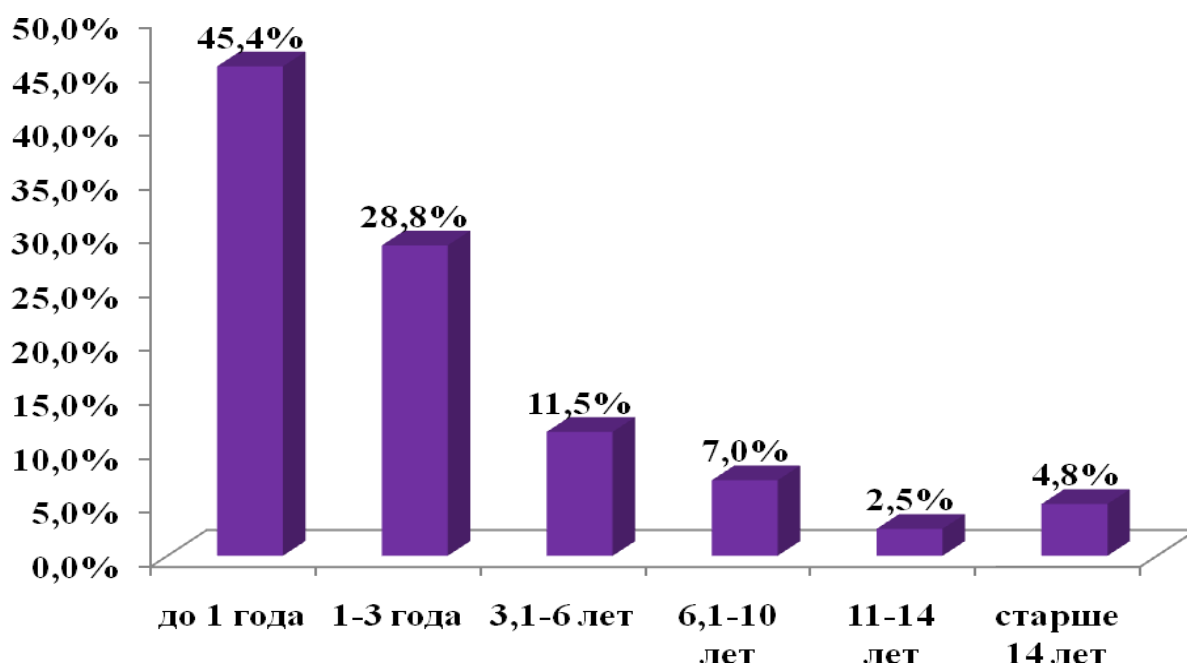


Рисунок 3.1.2 - Возрастная структура пациентов, больных корью и кореподобными экзантемами

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.

Среди детей в возрасте до 1 года жизни корь и кореподобные экзантемы чаще (62,3%) встречались в возрасте старше 6 месяцев жизни (рисунок 3.1.3). Это было обусловлено сроками циркуляции материнских антител в организме ребенка, полученных трансплацентарным путем от матери к ребенку.

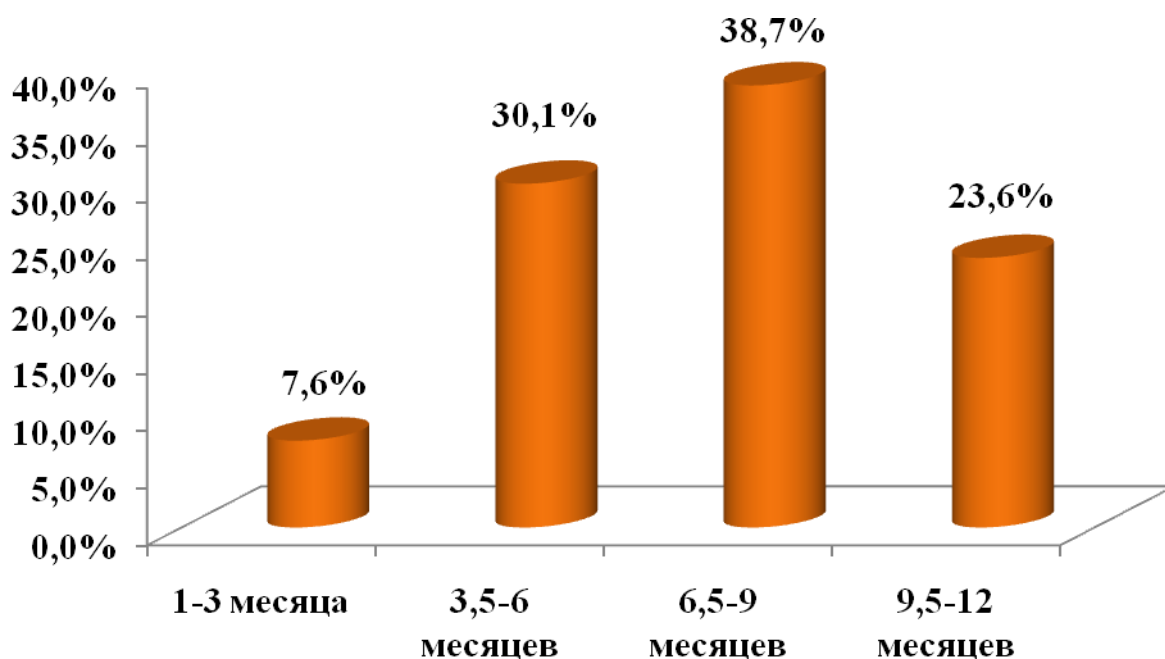


Рисунок 3.1.3 - Возрастная структура детей до 1 года жизни, больных корью и кореподобными экзантемами

В большинстве случаев инфекционных заболеваний трансплацентарный иммунитет сохраняется до 6-9 месяцев после рождения, именно с этого возраста риск заболеть вирусными и бактериальными инфекциями значительно возрастает. Особых различий по полу среди наблюдаемых нами пациентов не наблюдалось (мальчики составили 55,8%, девочки – 44,2%).

При рассмотрении эпидемиологической распространенности кореподобных экзантем в зависимости от места жительства пациентов было установлено, что большую часть (73,4%) составили городские жители, что было связано с большей скученностью населения и высоким риском контакта с инфекционным больным (рисунок 3.1.4).

При сборе эпидемиологического анамнеза установить контакт с инфекционными больными удалось лишь в 40,4% случаев.

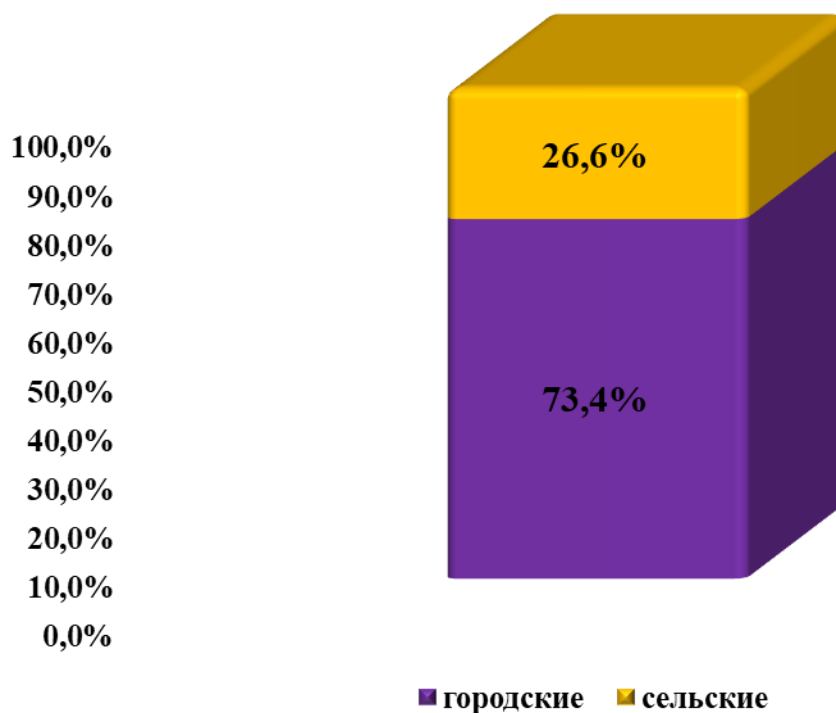


Рисунок 3.1.4 - Распределение пациентов с корью и кореподобными экзантемами по месту жительства

Организованные пациенты (дети, посещающие детский сад, школу) составили только 18,1% из общего числа больных, что подтверждает вероятность контакта большинства детей и подростков вне организованных коллективов, где ведется более тщательный мониторинг за случаями инфекционных заболеваний, проводится своевременная изоляция заболевших, соблюдаются карантинные мероприятия.

Анализируя данные анамнеза, полностью вакцинированными, согласно Национального календаря прививок, были лишь 16,1% детей и подростков (рисунок 3.1.5). Привитые только в родильном доме (БЦЖ, ВГ) дети составили 11,6% случаев, и 72,3% больных – не были вакцинированы. Причинами отказа от вакцинации были медицинские отводы, личное убеждение родителей, связанное с информацией в интернете, а также религиозные убеждения.

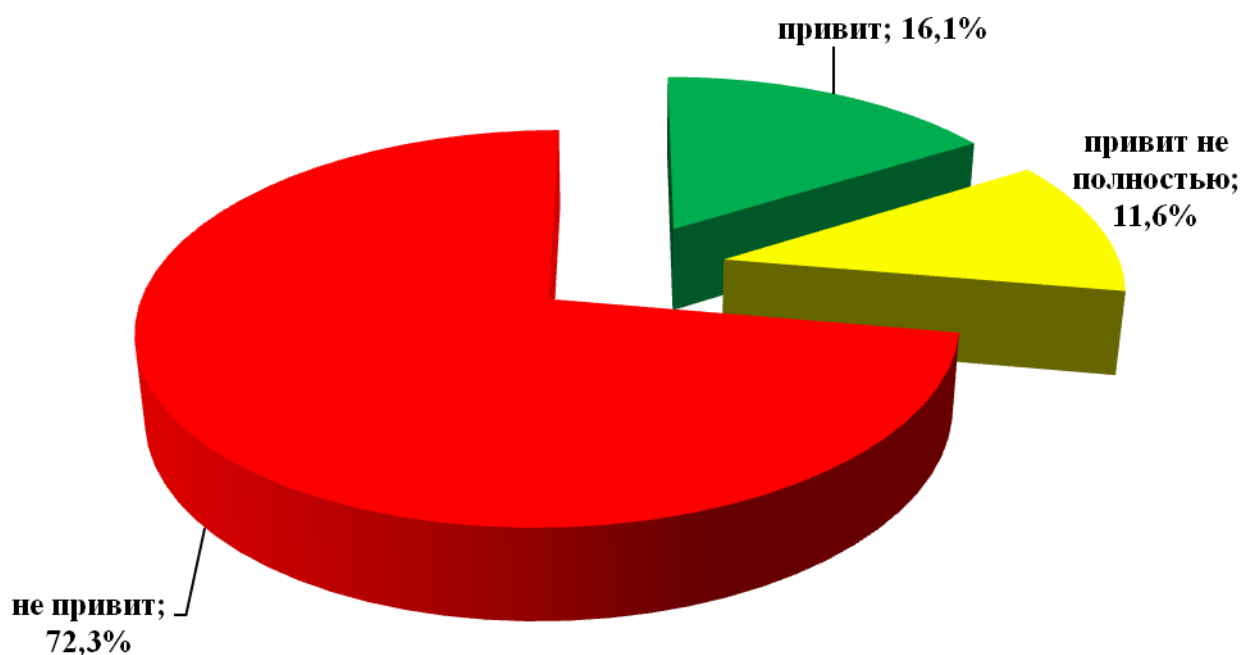


Рисунок 3.1.5 - Спектр вакцинированных и невакцинированных детей и подростков с корью и кореподобными экзантемами

Дети и подростки поступали в РКИБ без направления лечащего врача (самообращение) в 59,2% случаев. При сборе анамнеза было установлено, что родители этих пациентов занимались самолечением детей в домашних условиях, и госпитализация в стационар была обусловлена ухудшением состояния ребенка или появлением на коже большого высыпаний, что вызвало тревогу со стороны родителей, поэтому больные в основном (50,5%) поступали в стационар РКИБ на 4-6-й день болезни ($M=4,19 \pm 0,08$ дней). В ранние сроки, первые 3 дня от начала заболевания были госпитализированы только 39,9% (рисунок 3.1.6).

В 40,8% случаев дети и подростки были госпитализированы в стационар по направлению врача первичного звена здравоохранения с подозрением на корь и кореподобные экзантемы. При сравнении диагнозов врачей первичного звена и приемного отделения инфекционной больницы диагноз корь у больных был выставлен чаще уже в стационаре (22,4%;64%).

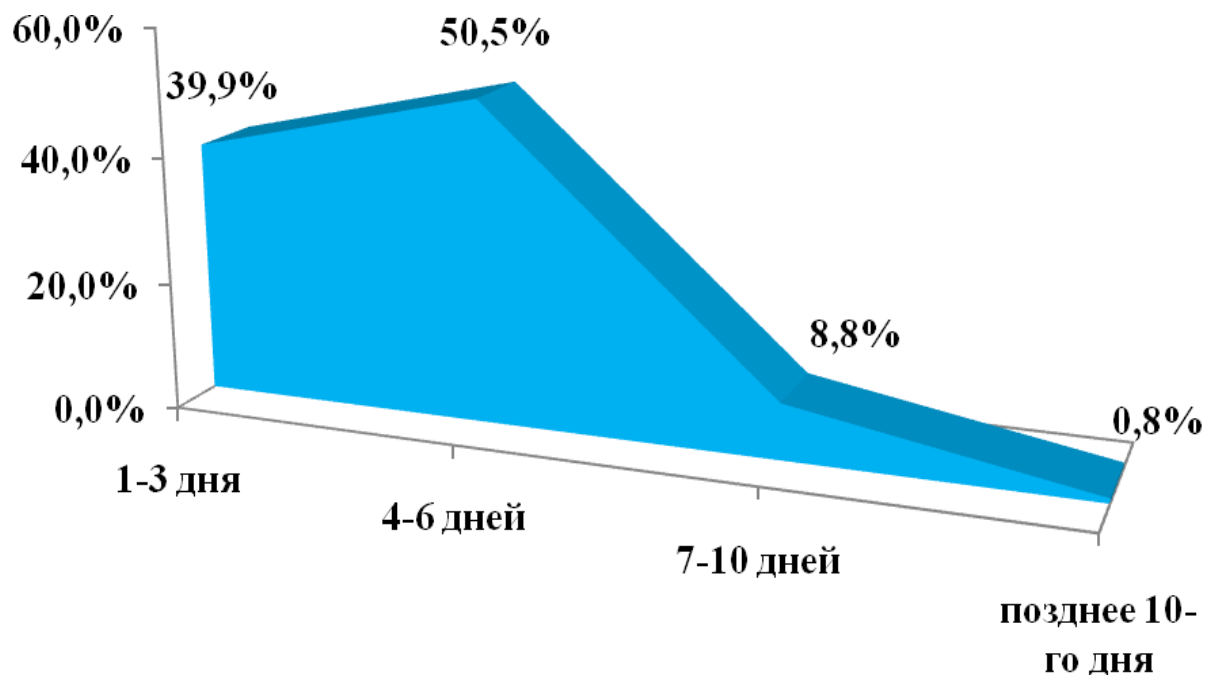


Рисунок 3.1.6 - Сроки поступления в стационар пациентов с корью и кореподобными экзантемами

Противоэпидемические мероприятия были проведены своевременно, пациент был изолирован в отдельный бокс, подано экстренное извещение. Данный факт связан с более поздним обращением пациентов в стационар уже с типичной клинической симптоматикой в период разгара заболевания. Однако, 36,0% пациентов в приемном блоке были оформлены под другими диагнозами из-за трудностей проведения дифференциальной диагностики и недоступности использования методов экспресс-диагностики (рисунок 3.1.7). Поэтому больных размещали в общих профильных отделениях, что стало причиной внутрибольничного распространения кори и увеличения числа контактных лиц.

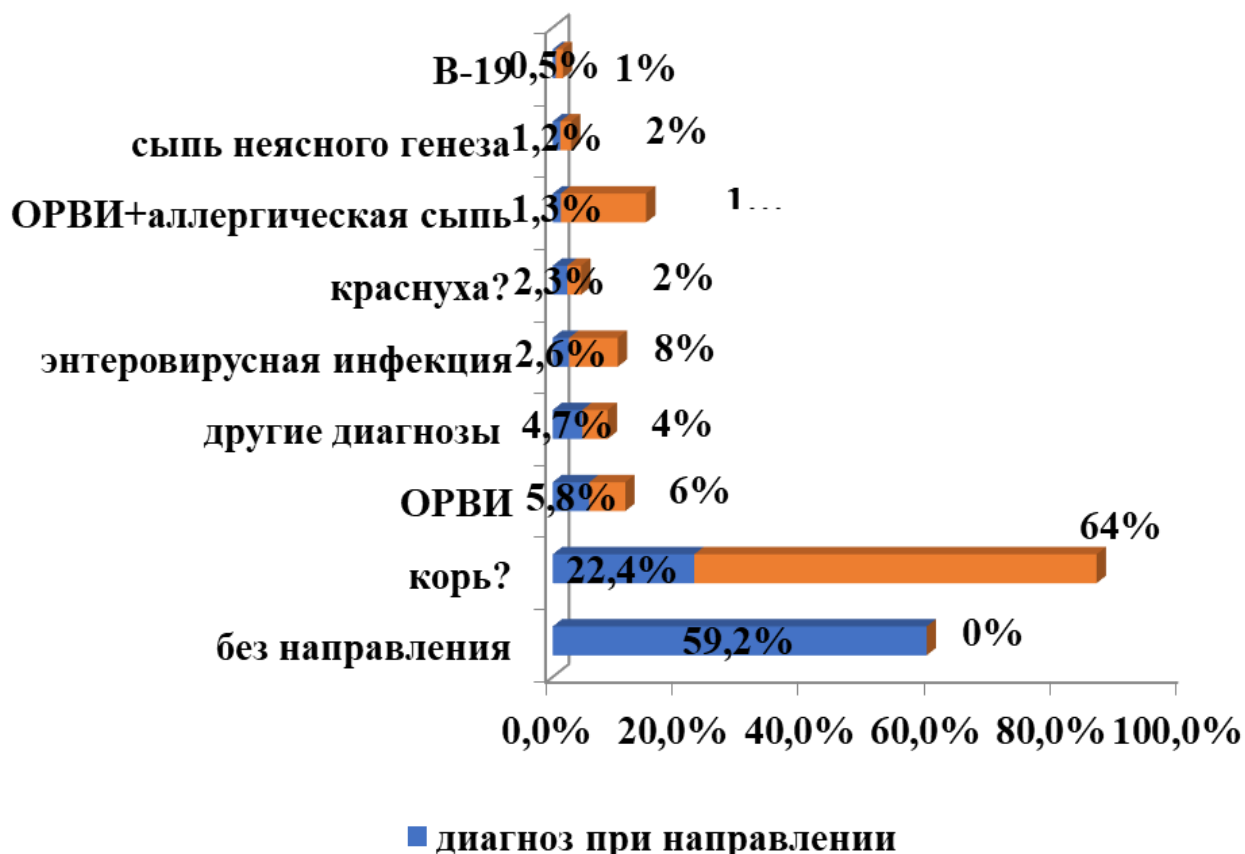


Рисунок 3.1.7 - Сравнительная характеристика диагнозов при направлении и поступлении в стационар РКИБ

По результатам анализа выставленных клинических диагнозов их спектр был достаточно широким (рисунок 3.1.8(a)).

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%).

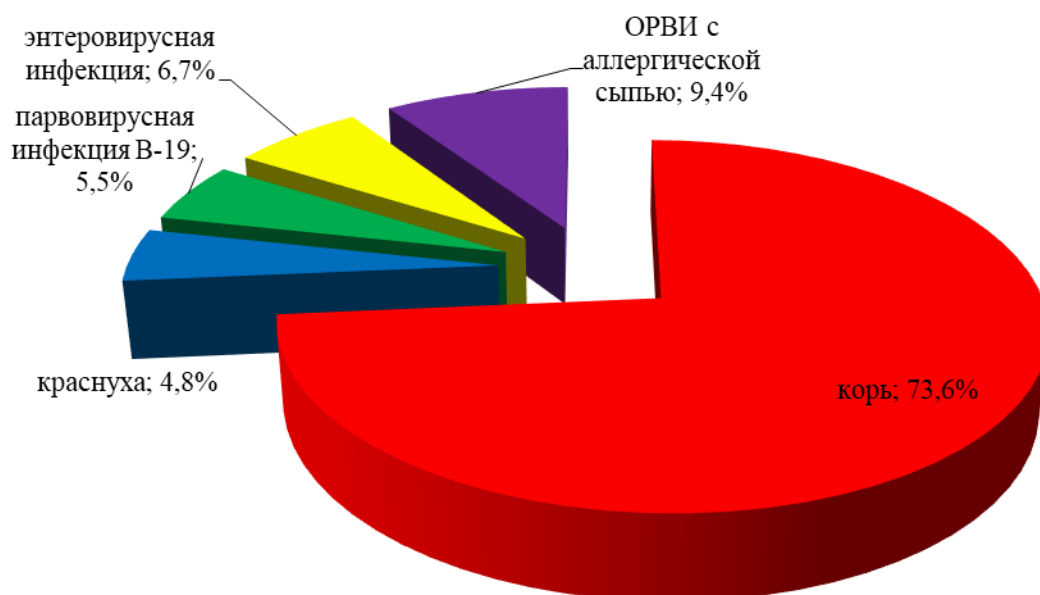


Рисунок 3.1.8(а) - Удельный вес кори и спектр кореподобных экзантем у больных детей и подростков

Анализ спектра кореподобных экзантем позволил выявить следующие результаты (рисунок 3.1.8(б)), где фигурируют в основном больные с краснухой (18,0%), парвовирусной инфекцией В-19 (20,7%), энтеровирусной экзантемой (25,7%) и ОРВИ с аллергической сыпью (35,6%).

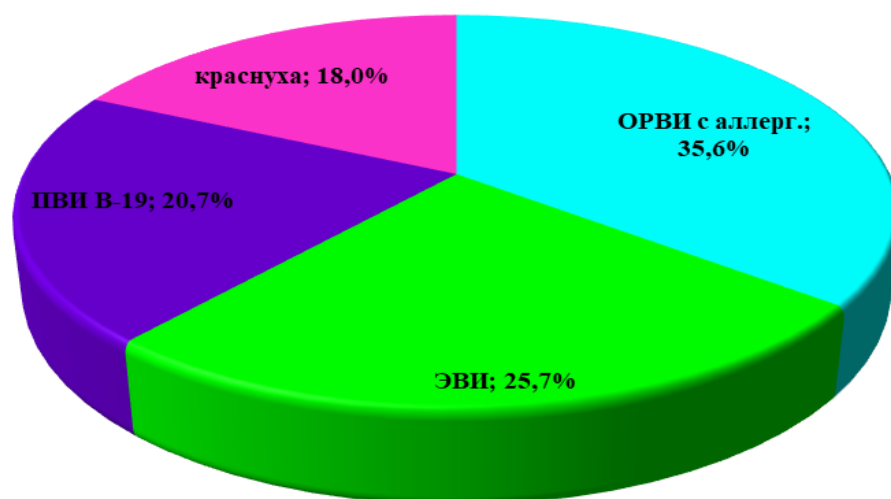


Рисунок 3.1.8(б) - Спектр кореподобных экзантем у больных детей и подростков

Среди всех наблюдаемых пациентов преобладали (55,1%) тяжелые формы болезни (рисунок 3.1.9), среднетяжелая форма составила только 44,7%.

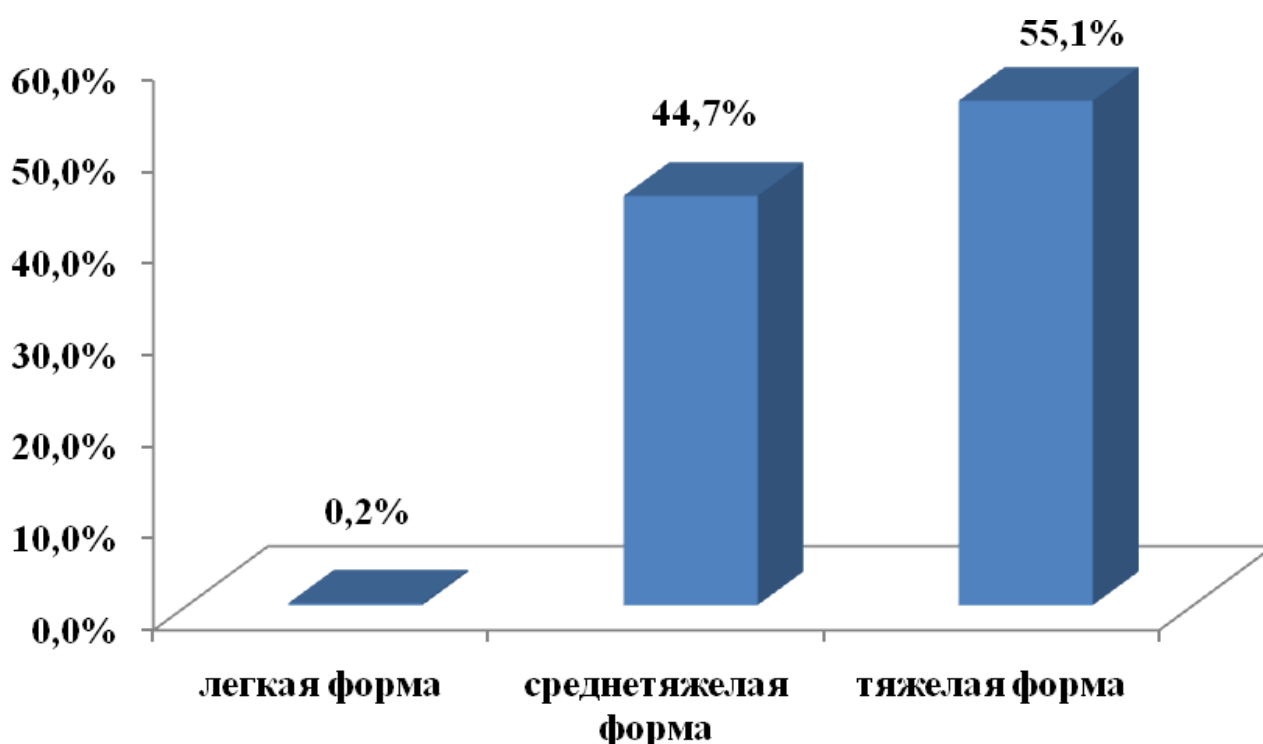


Рисунок 3.1.9 - Тяжесть кори и кореподобных экзантем у детей и подростков

С легкой формой болезни были госпитализированы лишь 0,2% больных из организованного коллектива по эпидемиологическим показаниям в связи с подозрением на диагноз корь и краснуха и нуждались в изоляции. Тяжесть инфекционных заболеваний имела положительную корреляционную зависимость от сроков обращения в медицинское учреждение ($r=+0,079$). Чем позднее пациенту начинали оказывать медицинскую помощь, тем был выше риск развития осложнений. Длительность пребывания в стационаре зависела ($r=+0,232$) от тяжести заболевания и развития осложнений (табл. 3.1.1).

Таблица 3.1.1 - Определение критериев парной выборки тяжести заболевания: длительность пребывания в стационаре (койко-дни) и сроки поступления в стационар

	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних		Корреляция	t	ст.св.	Значимость (2-сторонняя)
				Нижняя граница	Верхняя граница				
День болезни при поступлении - тяжесть	1,63	2,32	0,08	1,48	1,79	0,08	20,4	839	0,0
Койко-дни - тяжесть	3,27	3,01	0,10	3,07	3,48	0,23	31,5	837	0,0

Среднее пребывание в стационаре РКИБ пациентов с корью и кореподобными экзантемами было $5,8 \pm 0,1$ дней, число больных, находившихся на стационарном лечении до 6-ти дней включительно составило 66,0% (рисунок 3.1.10).

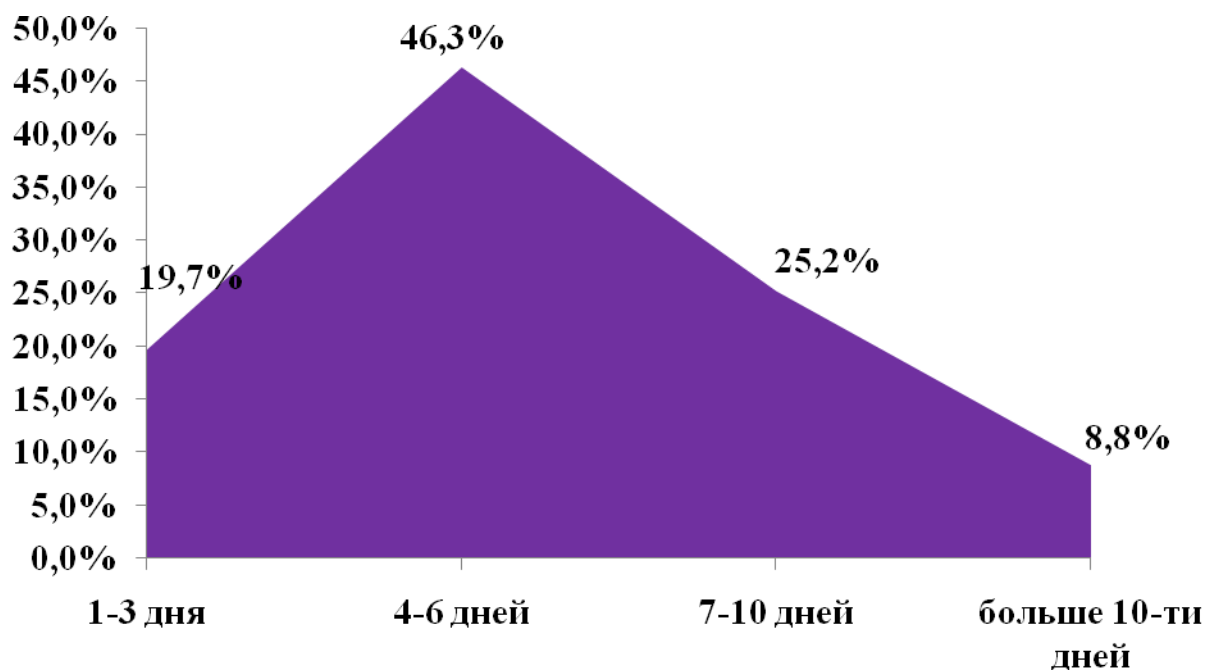


Рисунок 3.1.10 - Сроки пребывания больных с корью и кореподобными экзантемами в стационаре (койко-дни)

Исходом болезни (рисунок 3.1.11) в 49,3% случаев было выздоровление, у 4 пациентов (0,5%) с диагнозом «корь, тяжелая форма» был летальный исход.

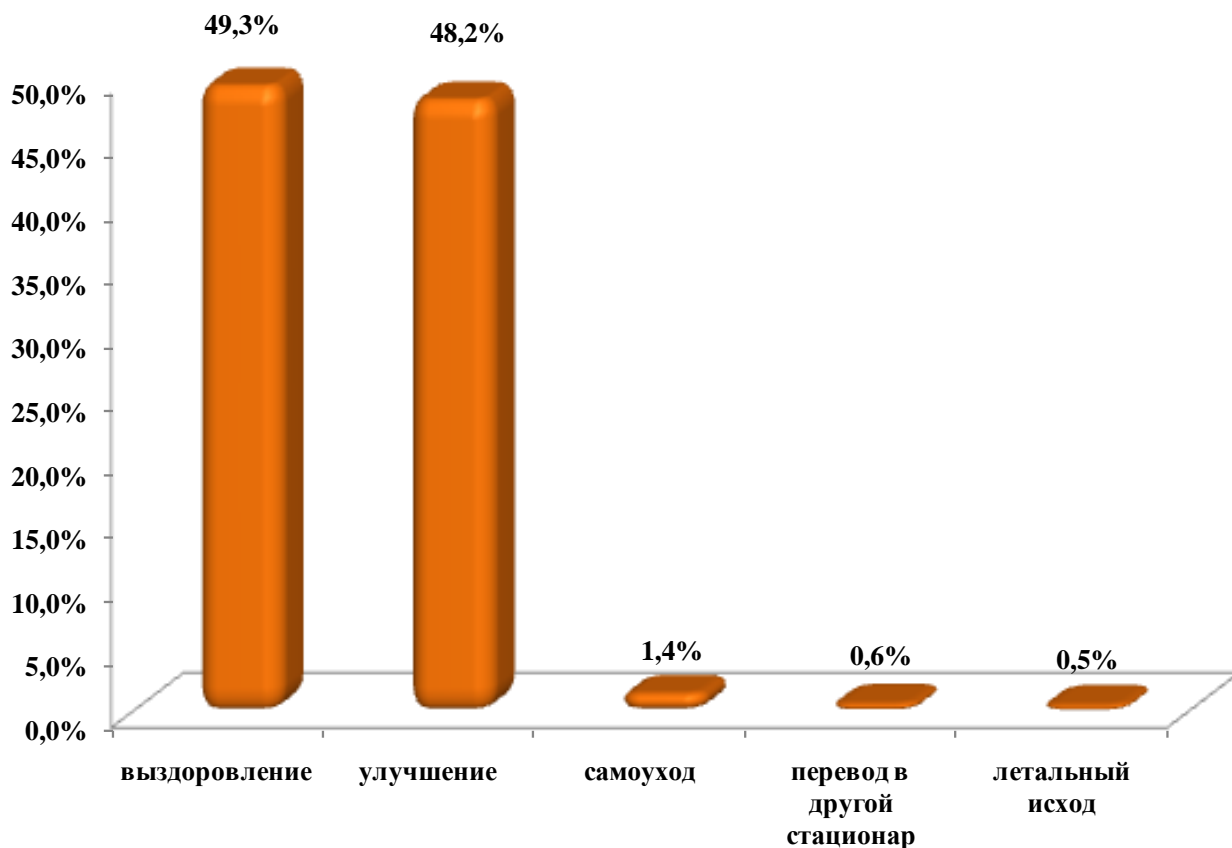


Рисунок 3.1.11 - Исход болезни у пациентов с корью и кореподобными экзантемами

Таким образом, в этиологической структуре кореподобных вирусных экзантем преобладали такие инфекции, как краснуха (18,0%), парвовирусная инфекция В-19 (20,7%), энтеровирусная инфекция (25,7%) и ОРВИ с аллергической сыпью (35,6%). Больные с корью и кореподобными экзантемами регистрировались на протяжении всего года, с некоторым ростом в зимне-весенние месяцы, т.е. отмечается стирание традиционных пиков сезонности экзантем. В возрастной структуре пациентов дети до 1 года жизни и дети старшего возраста встречались практически одинаково часто (45,4%; 54,6%), дети подросткового возраста составили 7,3% от общего числа наблюдаемых пациентов. По половому признаку особых различий не выявлено. Выявлено преобладание городских жителей (73,4%), что обусловлено скученностью

населения и большей вероятностью контакта с инфекционными больными, высокий процент (72,3%) непривитых детей, что было связано с отказом родителей от вакцинации, а также медицинскими отводами.

Анализ сроков госпитализации показал позднее обращение (на 4-6-й день) больных корью и кореподобными экзантемами в стационар, что было обусловлено особенностями клинической симптоматики и сроками появления сыпи на коже ребенка. Широкий спектр диагнозов пациентов при направлении и поступлении в стационар подтверждает трудность проведения дифференциальной диагностики экзантем на современном этапе. Среди больных детей преобладали (55,1%) тяжелые формы болезни, которые дольше находились на стационарном лечении. С легкой формой болезни были госпитализированы лишь 0,2% больных из организованного коллектива по эпидемиологическим показаниям в связи с подозрением на диагноз корь и краснуха и нуждались в изоляции. Исход болезни, в основном, был благоприятным, только у 0,5% (4 случая) детей с корью отмечен неблагоприятный 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 (рисунок 3.1.1.1), в последующие годы эпидемический подъем кори регистрировался через каждые 5 лет (2010-2011гг, 2014-2015гг, 2018-2019гг).

С 2018 года в Кыргызстане отмечался подъем заболеваемости корью, но в 2020 году, когда началась пандемия коронавирусной инфекции, т.к. РКИБ была переведена на работу в режиме «красной зоны», с мая месяца регистрация диагноза кори в РКИБ была прекращена. («Факторы, связанные с внедрением в 2020г. мер профилактики и контроля COVID-19, способствовали снижению числа зарегистрированных случаев кори и краснухи. К ним относятся: сокращение числа посещений больниц по время локдауна; прерывание или временное прекращение эпиднадзора из-за отвлечения персонала и других

ресурсов на противодействие пандемии COVID-19...» Эпидемиологическая справка ВОЗ. Эпидемиологическая оценка отдельных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией. №1, 2021г, стр.5).

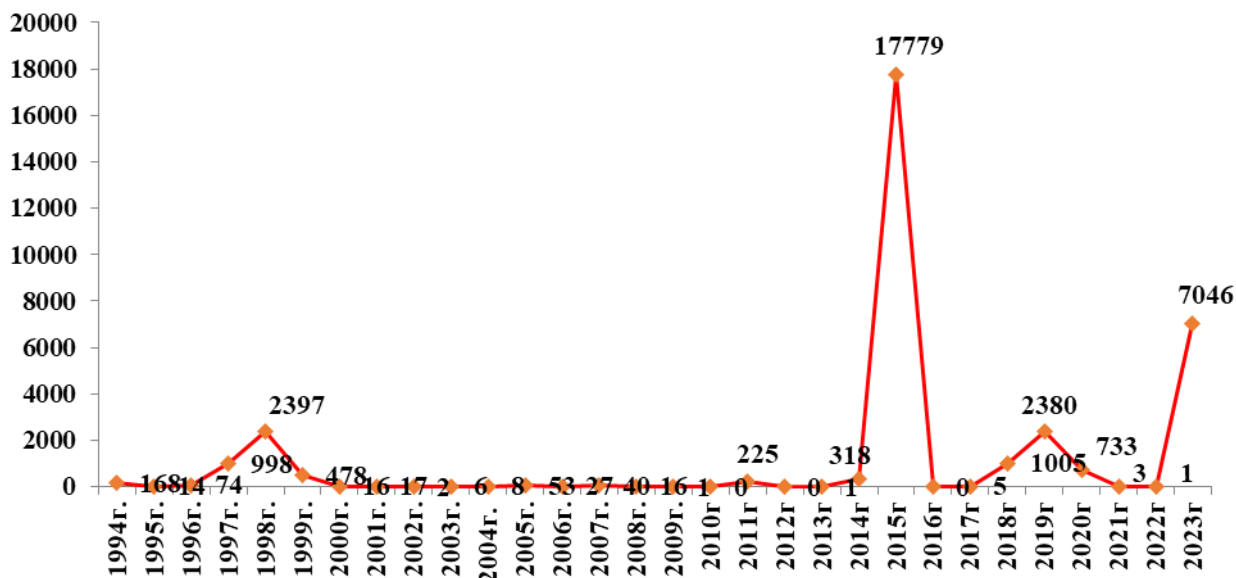


Рисунок 3.1.1.1 - Динамика заболеваемости корью в Кыргызстане за 1994-2023 гг. (в абс. числах) по данным ДПЗиГСЭН

За 2023 года по Кыргызстану было зарегистрировано всего 7046 случаев кори, и рост числа заболевших, к сожалению, продолжается. Среди больных корью детей и подростков максимальное число приходилось на 2014-2015гг. (период подъема заболеваемости по Кыргызстану), следующий подъем регистрировался в 2018-2019гг.

Анализ возрастной структуры больных корью, госпитализированных в РКИБ в период 2018-2022гг (рисунок 3.1.1.2), показал, что дети до 1 года жизни составили 49,1%, старше 1 года – 50,9%.

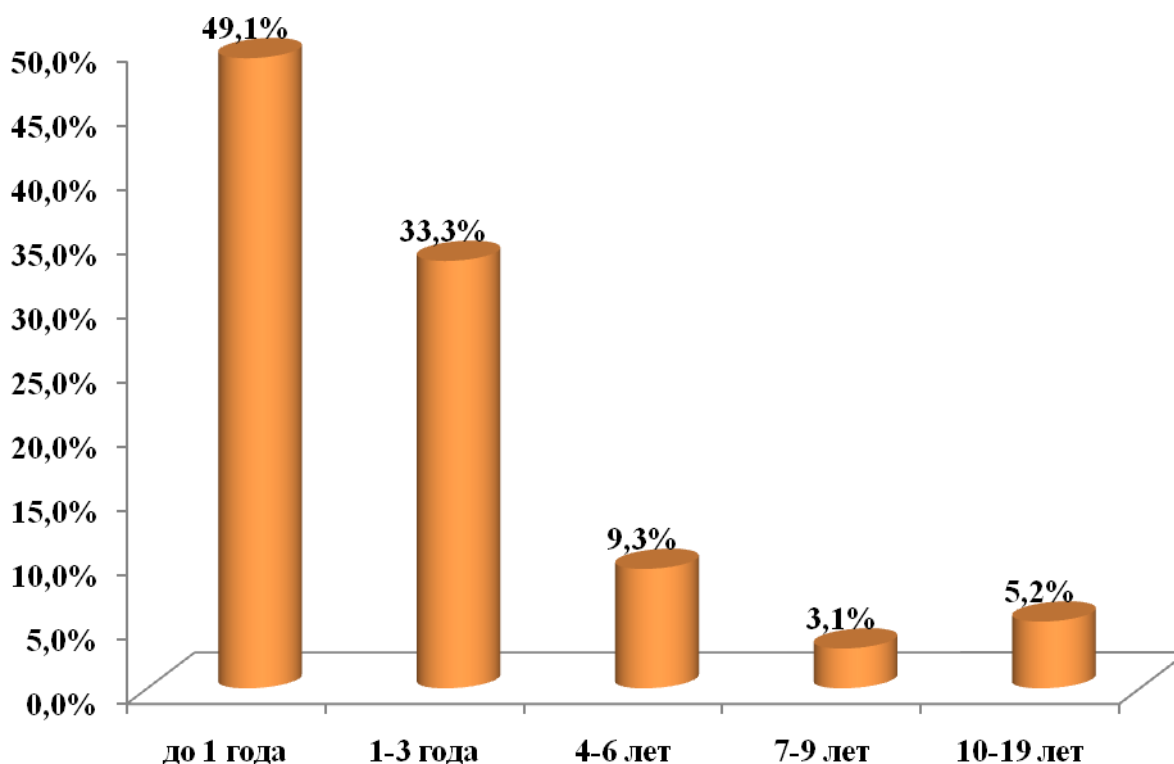


Рисунок 3.1.1.2 - Возрастная структура больных корью

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. Причиной такого показателя является отсутствие вакцинации против кори у 71,9% больных, что было связано с отказом от вакцинации детей в годовалом возрасте по медицинским показаниям и по личным мотивам родителей, а также отсутствие трансплацентарного иммунитета у детей до 1 года жизни, т.к. их мамы не болели и не были вакцинированы против кори. Об этом свидетельствует тот факт, что каждый 5-й ребенок (17,0%) был в возрасте первых 6 месяцев. На долю подростков пришлось всего 5,2% больных корью (32 больных). По полу особых различий не было (рисунок 3.1.1.3), однако число мальчиков преобладало (58,3%).

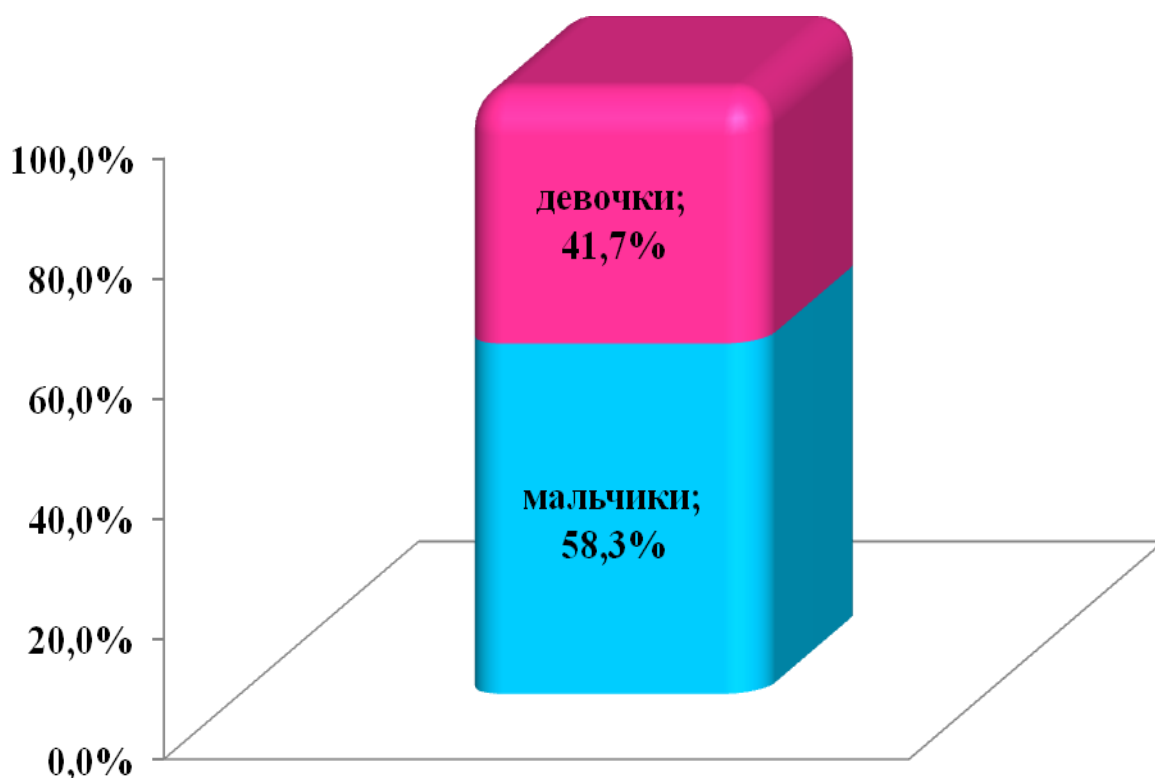


Рисунок 3.1.1.3 - Распределение больных корью по полу (%)

Организованные дети составили только 11,5% пациентов с корью, что было обусловлено преобладанием в возрастной группе детей раннего возраста. Из анамнеза установлено наличие контакта с инфекционным больным, в том числе и больным корью у 46,7% больных. Привитых против кори было лишь 28,1% (174) ребенка.

Среди больных корью, госпитализированных в РКИБ, преобладали городские жители (73,5%), что было обусловлено скученностью населения и большей вероятностью контакта с инфекционными больными (рисунок 3.1.1.4).

Анализируя сезонность заболевания корью в период последней эпидемии 2018-2022гг., выявили рост инфекции в зимние месяцы (56,8%), при этом пик подъема инфекции приходился на январь месяц (37,9%).

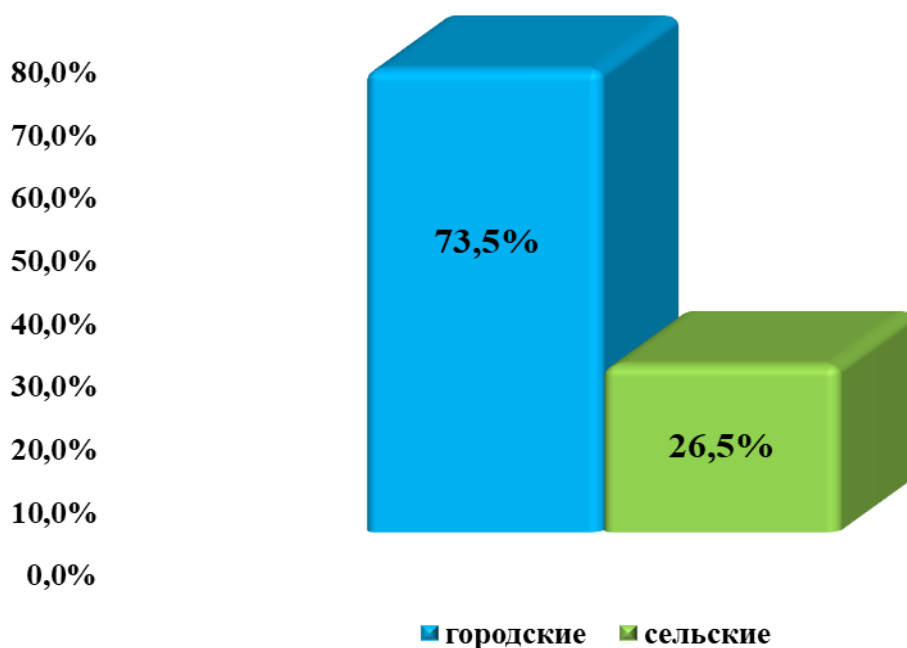


Рисунок 3.1.1.4 - Распределение больных корью по месту проживания (%)

На весенний период пришлось 30,0% от всех случаев кори, летом – 10,8% и осенью было зарегистрировано 2,4%. Т.е., корь встречается круглогодично, с преобладанием роста заболеваемости в зимне-весенний период года (рисунок 3.1.1.5).

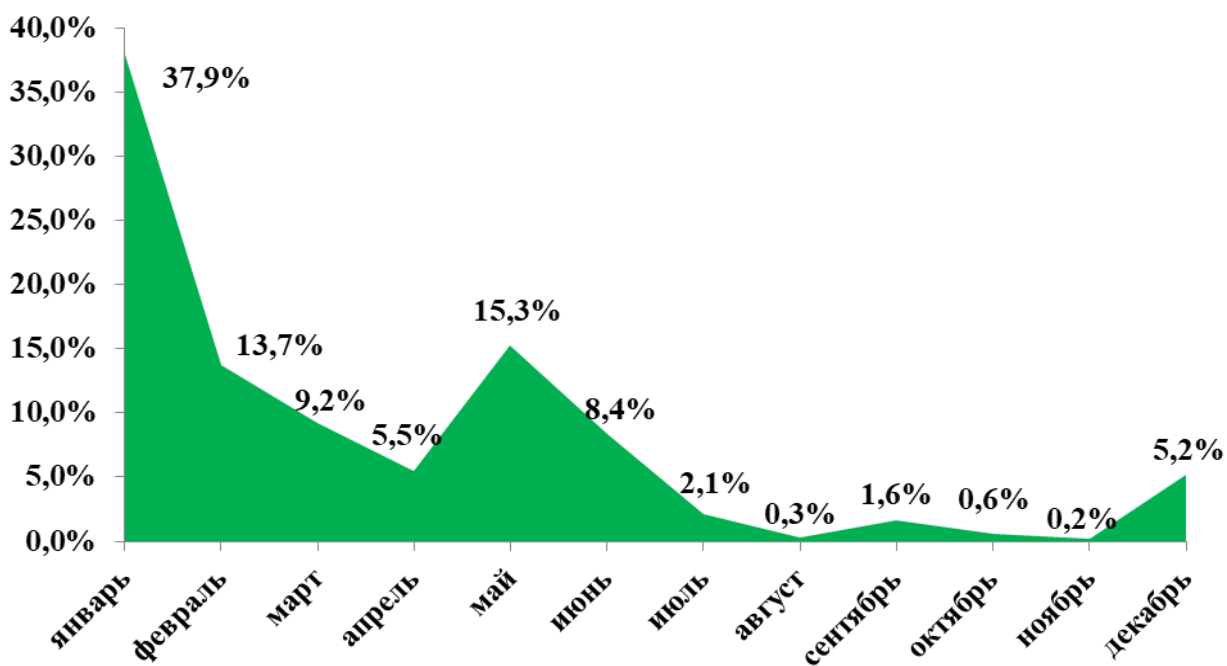


Рисунок 3.1.1.5 - Сезонность заболевания корью по месяцам (%)

Преморбидный фон (рисунок 3.1.1.6) у детей раннего возраста, больных корью, был представлен анемией (24,6%), ППЦНС (8,6%), нарушением питания (1,3%), ЭКД (1,3%), ВПС (0,8%), ВУИ (0,8%).

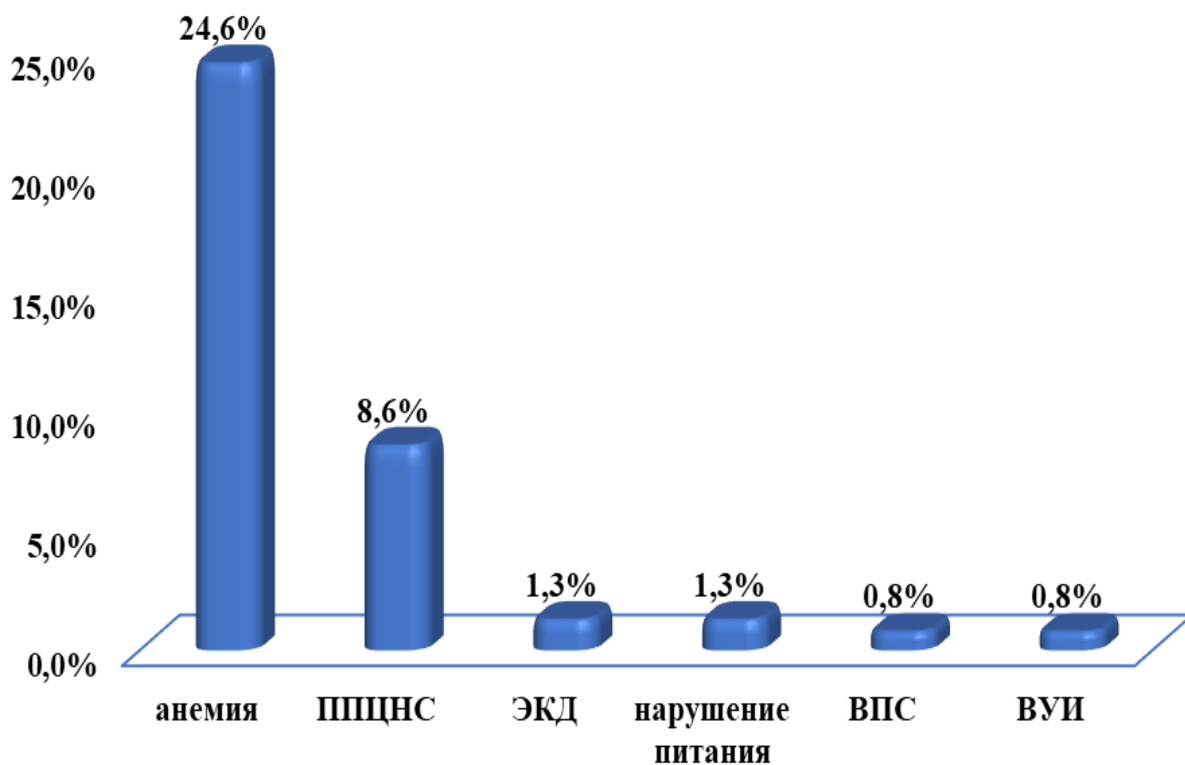


Рисунок 3.1.1.6 - Преморбидный фон у детей раннего возраста, больных корью

Таким образом, в эпидемиологическом плане корь остается актуальной проблемой на сегодняшний день в связи с продолжающимся ростом числа заболевших по Кыргызстану. Анализируя сезонность заболевания корью, можно сказать, что корь встречалась круглогодично, с преобладанием случаев в зимне-весенний период времени. В возрастной структуре заболевших корью преобладали дети раннего возраста (82,4%), что было связано с отказом от вакцинации детей в годовалом возрасте по медицинским показаниям и по личным мотивам родителей, а также отсутствие трансплацентарного иммунитета у детей до 1 года жизни, т.к. их мамы также не были вакцинированы против кори. Частота встречаемости кори среди

неорганизованных детей составила 88,5%. Наличие контакта с инфекционным больным, удалось установить у 46,7% больных. Отмечен низкий процент числа привитых против кори детей 28,1% (174) ребенка. Среди пациентов с корью преобладали городские жители (73,5%), что было обусловлено скученностью населения и большей вероятностью контакта с инфекционным больным. Каждый четвертый ребенок был с отягощенным преморбидным фоном, чаще всего регистрировалась анемия (24,6%).

3.1.2. Эпидемиологические особенности кореподобных экзантем (краснуха, парвовирусная инфекция В-19, энтеровирусная экзантема, ОРВИ с аллергической сыпью)

Для исследования были отобраны больные дети и подростки с острыми инфекционными заболеваниями, сопровождающимися интоксикацией, катаральными явлениями и пятнисто-папулезной сыпью. Среди кореподобных экзантем нами были рассмотрены такие инфекции, как краснуха, парвовирусная инфекция В-19, энтеровирусная экзантема, а также ОРВИ с аллергической сыпью.

Наиболее частым инфекционным заболеванием, с которым приходилось дифференцировать корь, является краснуха. Как показано на рисунке 3.1.2.1, наибольший подъем заболеваемости краснухой по данным ДПЗиГСЭН отмечен с 1994 по 2003 годы. Кыргызстан был признан Европейским региональным бюро ВОЗ страной, свободной от краснухи с января 2016г. по декабрь 2018г.

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.

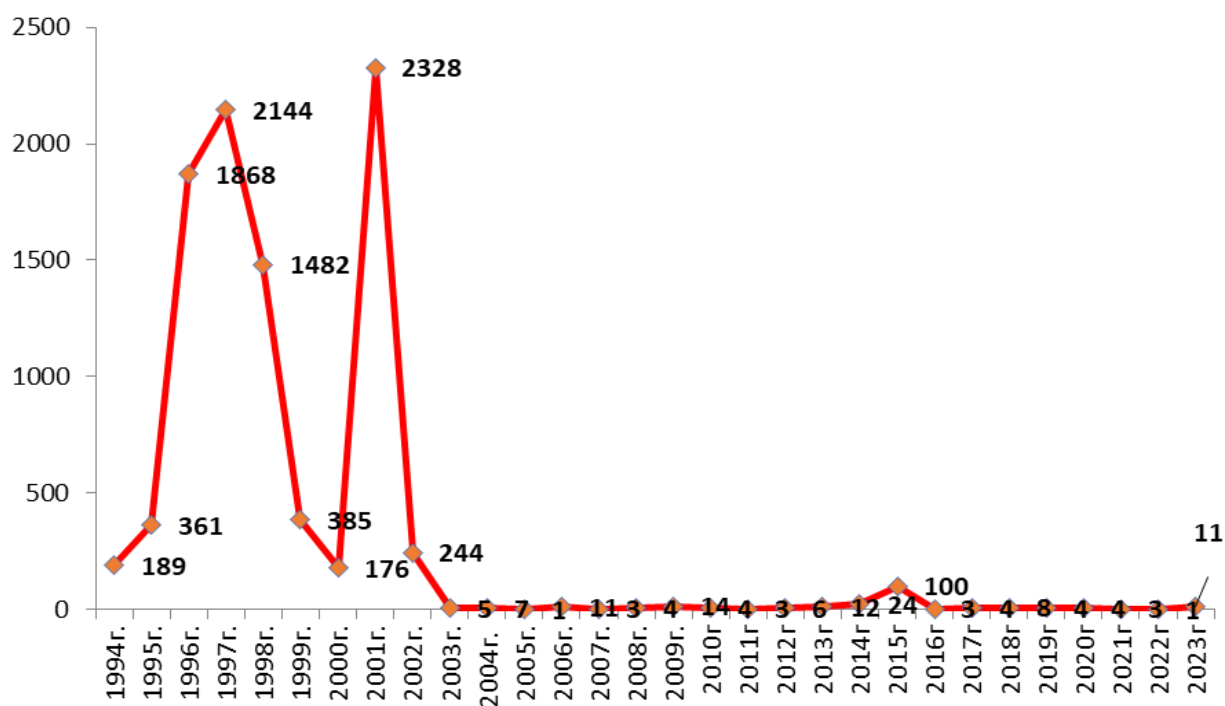


Рисунок 3.1.2.1 - Динамика частоты регистрации краснухи в Кыргызстане за 1994-2023 гг. (в абс. числах)

Под наблюдением на стационарном лечении в РКИБ за период времени с 2014 по 2022гг. было 40 пациентов с диагнозом: «краснуха» (рисунок 3.1.2.2).

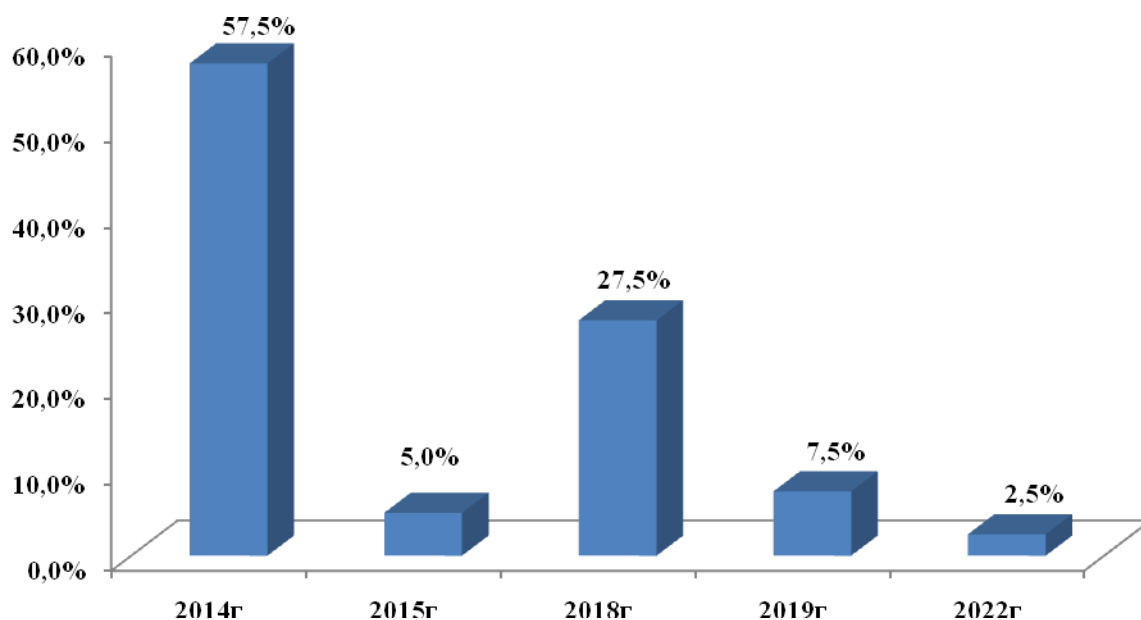


Рисунок 3.1.2.2 - Распределение случаев краснухи, зарегистрированных в РКИБ по годам (%)

Анализируя возрастную структуру кореподобных экзантем (рисунок 3.1.2.3) было установлено, что среди больных краснухой преобладали (52,5%) подростки 10-19 лет. При этом подростки в возрасте 18-19 лет составили 50,0% случаев (20 человек), что можно объяснить тем, что вспышка краснухи в 2014 году была зарегистрирована в организованном коллективе, при проведении массовой иммунизации населения в 2001 году по возрасту в число привитых против краснухи эти пациенты не попали. Среди больных краснухой дети до 1 года жизни составили 22,5%, что говорит об отсутствии у них трансплацентарного иммунитета, передаваемого от матери к ребенку. Дети дошкольного возраста также составили 22,5% от всех наблюдаемых нами случаев краснухи. При этом, вакцинированных против краснухи вакциной КПК было всего 15,0%, и уточнить кратность вакцинации не удалось.

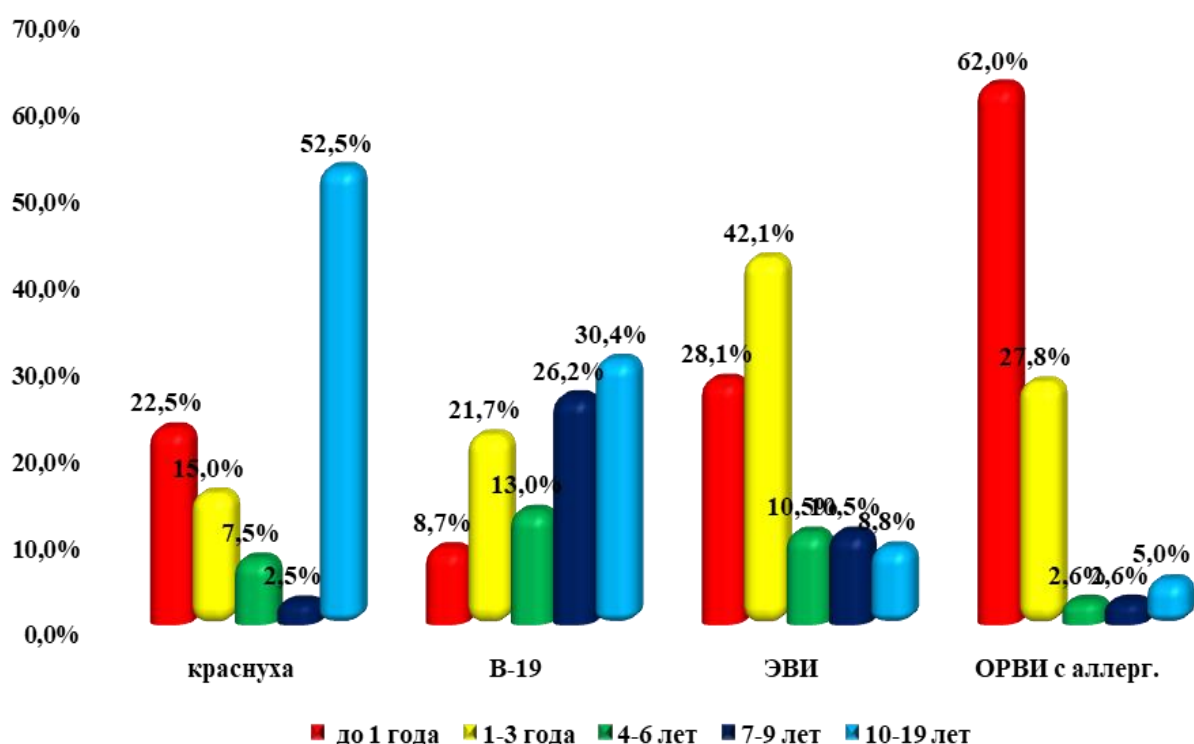


Рисунок 3.1.2.3 - Возрастная структура кореподобных экзантем

С клиническим диагнозом «парвовирусная инфекция В-19» была выделена группа пациентов (46 человек) в возрасте до 19 лет включительно (дети и подростки), находившиеся на лечении в стационаре РКИБ. 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%) (рисунок 3.1.2.3).

Через приемное отделение РКИБ только за 8 месяцев 2022 года прошло 3581 пациентов с диагнозом «энтеровирусная инфекция», из них детей с различными формами энтеровирусной инфекции было 3321 (92,7%). У 165 (4,9%) детей был выставлен диагноз «энтеровирусная экзантема». 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 (рисунок 3.1.2.3). Подростки (10-19 лет) составили всего 8,8%, не организованными было 73,7% детей.

В качестве следующего заболевания рассматривали группу больных (79 человек) с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» в возрасте от 1 месяца до 19 лет жизни. В среднем возраст детей до года составил $6,2 \pm 0,2$ месяцев, а старше года – $4,3 \pm 0,8$ лет. При этом 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%), а именно в возрасте около 6 месяцев. Большинство детей до года (98,7%) находились на естественном вскармливании и только 1,3% получали искусственное вскармливание.

Рассматривая сезонность кореподобных экзантем (рисунок 3.1.2.4), было установлено, что краснуха чаще регистрировалась в весенние и летние месяцы (70,0%).

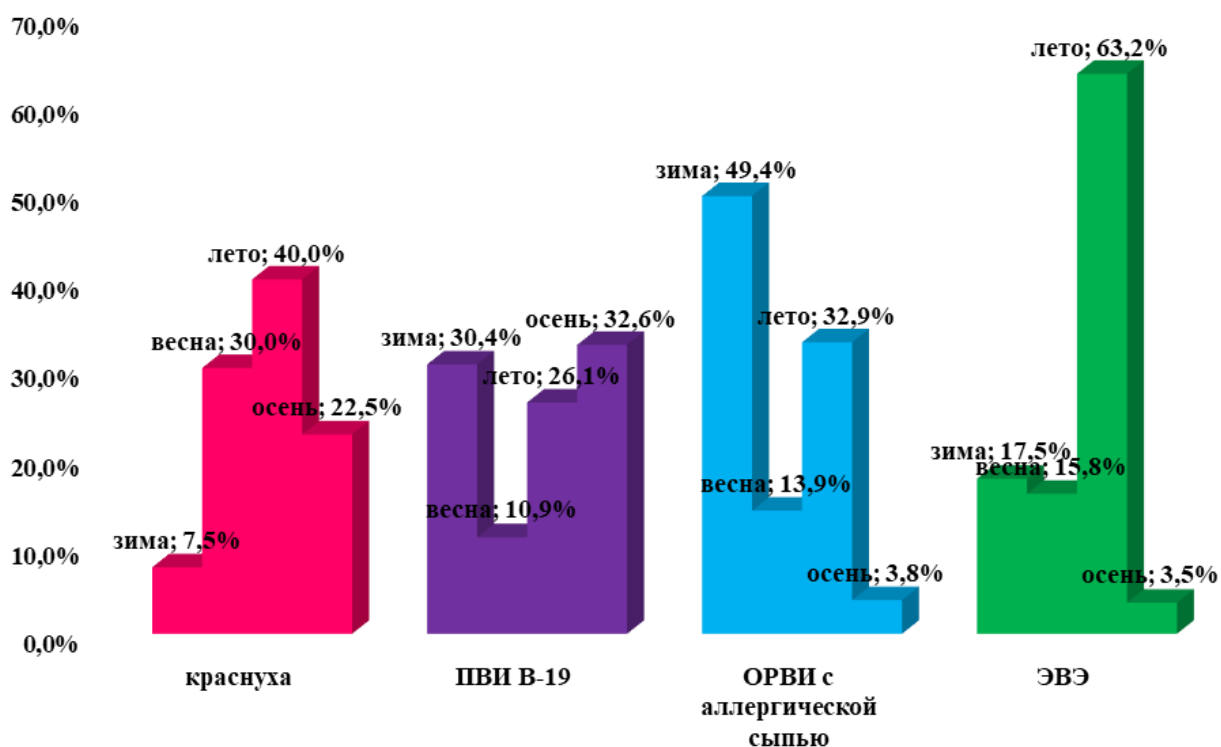


Рисунок 3.1.2.4 - Сезонность кореподобных экзантем, находившихся на стационарном лечении в РКИБ

Анализируя сезонность регистрации диагноза «ОРВИ с аллергической сыпью» у детей и подростков, было установлено два пика подъема заболеваемости: первый подъем (49,4%) отмечен в зимний период времени года, что соответствовало сезонному подъему острых респираторных инфекций (рисунок 3.1.2.4); 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. Вакцинированных по календарю среди детей с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» было 22,8%.

При проведении анализа уровня заболеваемости парвовирусной инфекцией В-19 в зависимости от времени года не выявлены четкие сезонные колебания (рисунок 3.1.2.4).

Анализ сезонности энтеровирусной экзантемы показал подъем заболеваемости в летний период, что соответствует общим данным по заболеваемости энтеровирусной инфекцией (рисунок 3.1.2.4).

Рассматривая пациентов с кореподобными экзантемами в зависимости от пола, были получены следующие данные (рисунок 3.1.2.5): при краснухе значительно преобладал мужской пол (77,5%), среди других кореподобных заболеваний по половому признаку особых различий не отмечалось, хотя среди девочек заболевания регистрировались немного чаще, чем среди мальчиков. Преобладание девочек среди больных с парвовирусной инфекцией и частота которой среди подростков занимает второе место, предполагает наибольшую вероятность инфицирования среди молодых матерей, способных передать инфекцию плоду трансплацентарно. Т.е. относиться к этой инфекции необходимо, как к одной из возможных внутриутробных инфекций.

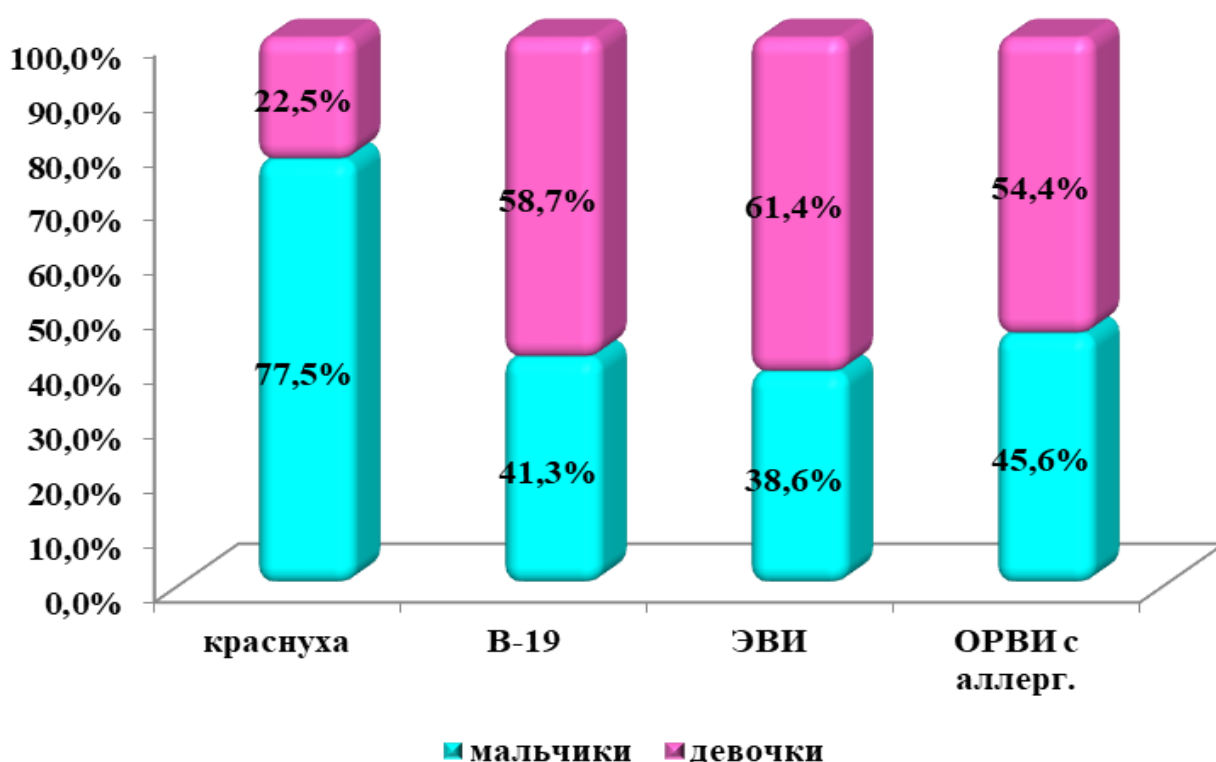


Рисунок 3.1.2.5 - Распределение больных кореподобными экзантемами, находившихся на стационарном лечении в РКИБ по полу

Большинство больных с кореподобными экзантемами были городскими жителями (более 65,0%), жители села регистрировались реже (рисунок 3.1.2.6).

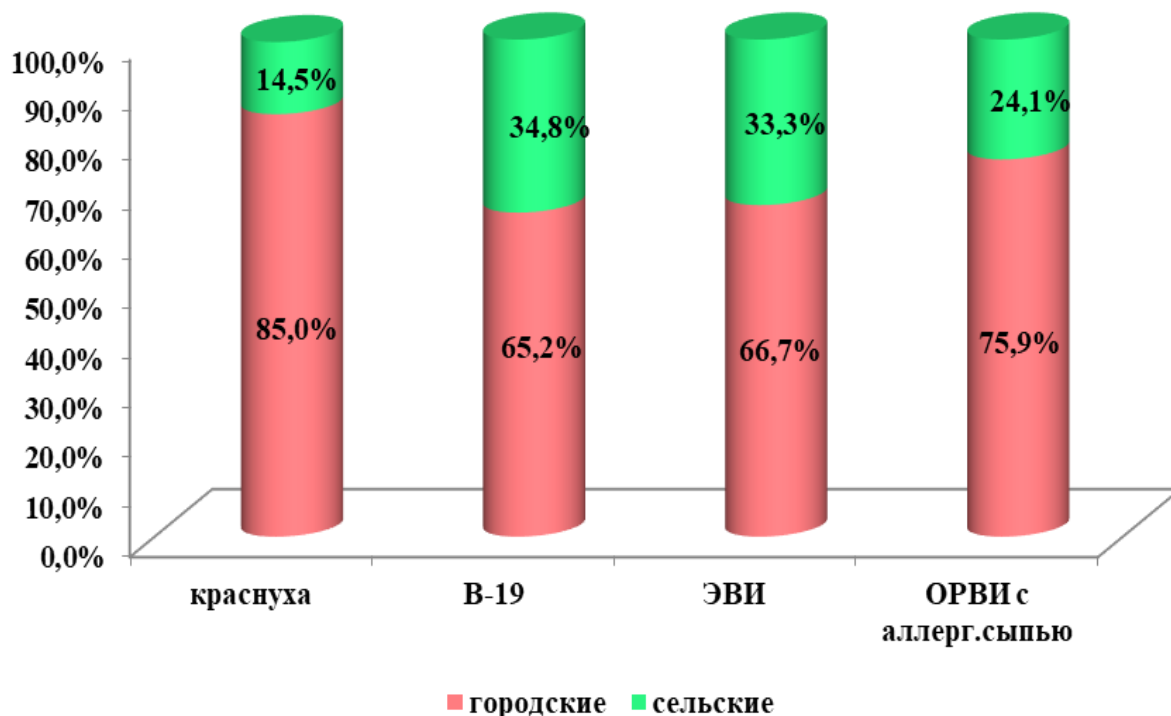


Рисунок 3.1.2.6 - Распределение пациентов с кореподобными экзантемами, находившихся на стационарном лечении в РКИБ в зависимости от места жительства

Данный факт обусловлен большей скученностью населения, проживающего в условиях города, а также большей вероятностью контакта с другими инфекционными больными.

Среди наблюдаемых нами больных краснухой 57,5% пациентов относились к категории организованных и 42,5% детей были неорганизованными (рисунок 3.1.2.7).

Большинство (67,4%) детей с парвовирусной инфекцией В-19 были организованными (посещали детский сад или школу), что также подтверждаем высокую вероятность заболевания в условиях повышенной скученности населения.

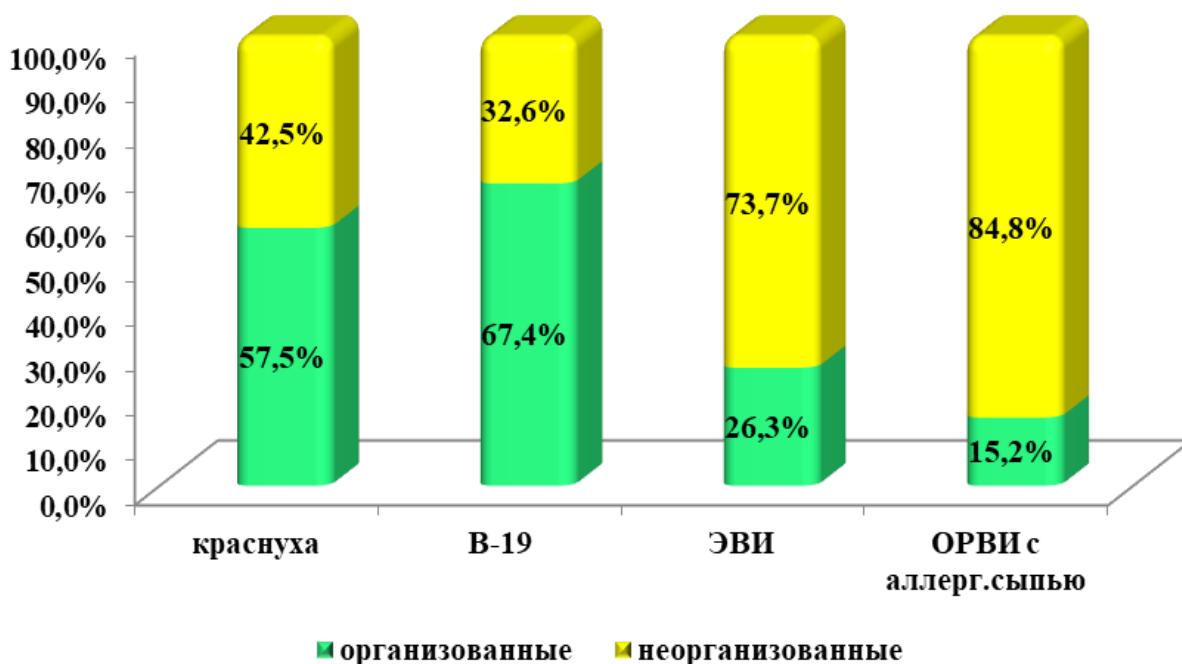


Рисунок 3.1.2.7 - Частота регистрации организованных пациентов среди больных с кореподобными экзантемами

У пациентов с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью», лишь 15,2% были из числа организованных, т.к. большинство из них составили дети до 1 года жизни. Организованными были в основном школьники. В то же время, при энтеровирусной инфекции число организованных пациентов составило всего 26,3%.

Наличие контакта с больным краснухой было установлено у 60,0% больных (рисунок 3.1.2.8).

Анализируя данные эпидемиологического анамнеза больных парвовирусной инфекцией В-19, контакт с инфекционными больными удалось установить только в 17,4% случаях заболевания (ангина, ОРВИ, корь), в том числе и контакт с лабораторно подтвержденными (8,7%) больными парвовирусной инфекцией (В-19). Это может свидетельствовать о низкой клинической выявляемости данной инфекционной патологии, а также

отсутствием возможности свободного лабораторного обследования пациентов из-за отсутствия необходимых реактивов в лабораториях.

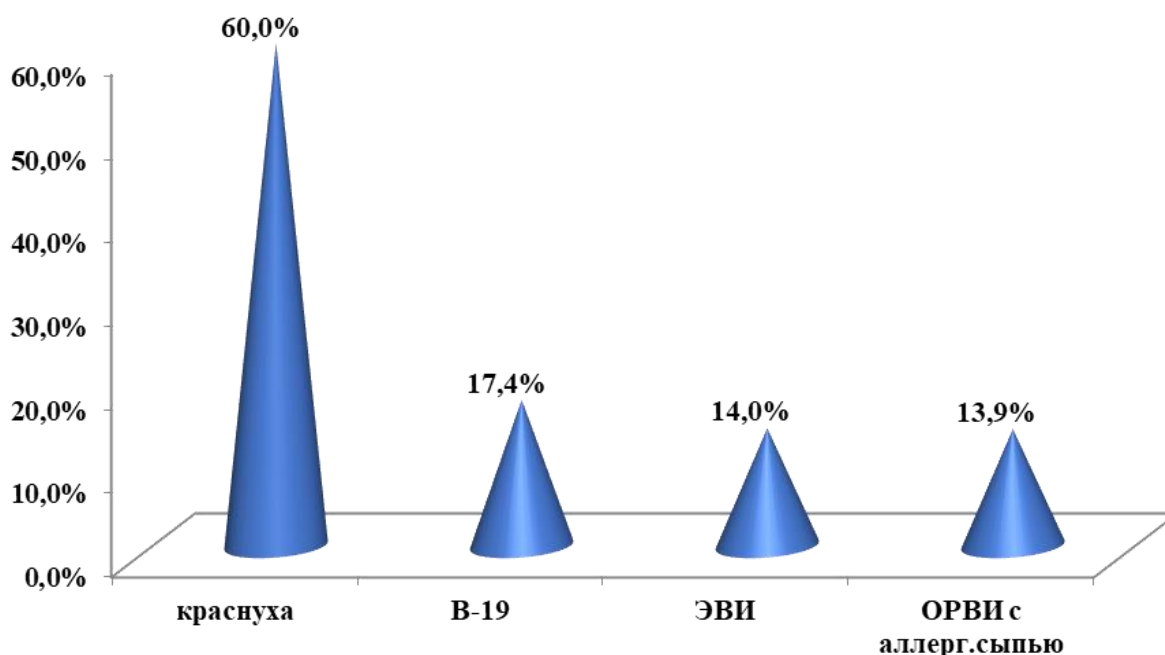


Рисунок 3.1.2.8 - Наличие контакта с инфекционным больным у пациентов с кореподобными экзантемами

При сборе эпидемиологического анамнеза пациентов с диагнозом энтеровирусная инфекция, контакт с больными ОРВИ и больными с неясной сыпью был установлен в 14,0% случаев.

Эпидемиологический анамнез показал контакт с инфекционными больными, больными ОРВИ, только в 13,9% случаев. Появление аллергических высыпаний родители связывали с использованием лекарственных препаратов в домашних условиях (62,9%), употреблением продуктов питания (18,5%) – сладости, цитрусовые. При этом вакцинированными, в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, были лишь 7,0% детей.

Анализируя данные анамнеза жизни больных с краснухой, было установлено, что фоновая патология, в основном, была представлена анемией

(12,5%); отягощенным аллергологическим анамнезом (7,5%); ППЦНС (7,5%), в том числе ВЧГ, ГИЭ; ВПС (2,5%); ВУИ (2,5%) случаев (рисунок 3.1.2.9).

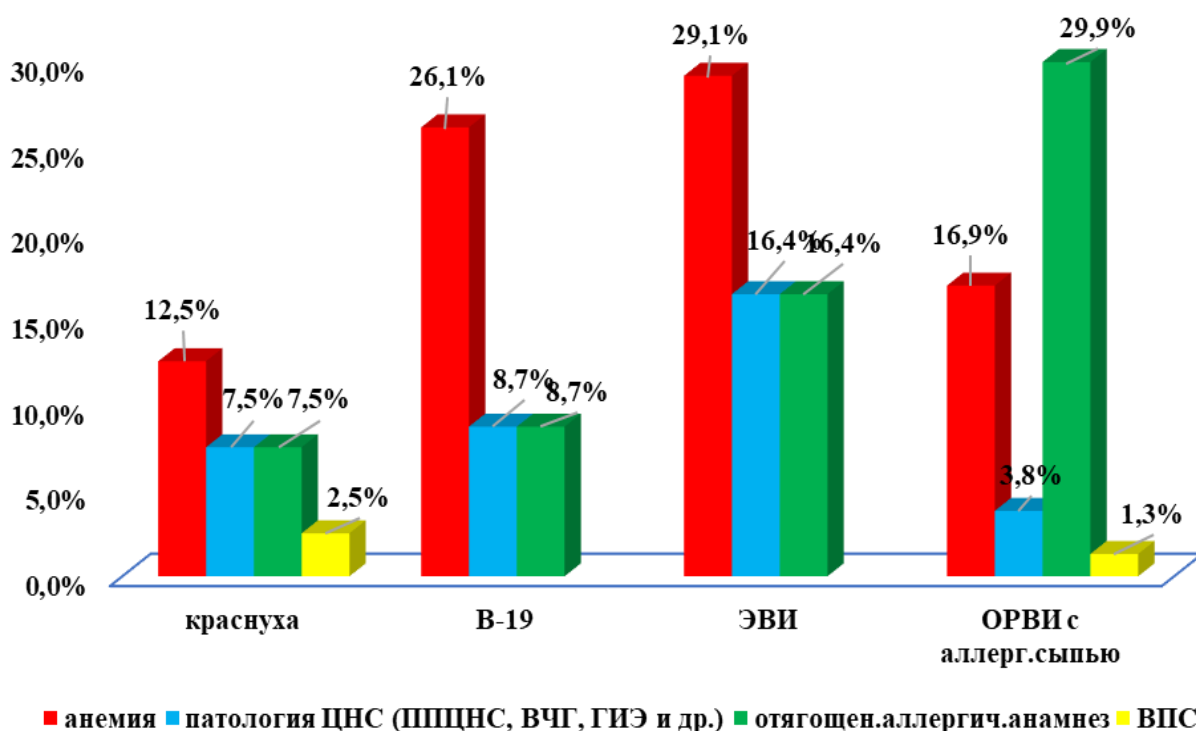


Рисунок 3.1.2.9 - Преморбидный фон больных с кореподобными экзантемами

Сопутствующая патология в анамнезе была выявлена в 43,5% случаев у больных парвовирусной инфекцией В-19 и была представлена следующими заболеваниями: анемией (26,1%); аллергическим дерматитом (8,7%), патологией нервной системы (ДЦП, ППЦНС, ВЧГ, эпилепсия и др.) – 8,7%.

В группе больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» отягощенный преморбидный фон был представлен такой патологией, как положительный аллергологический анамнез (29,9%), анемия (16,9%), патология со стороны ЦНС (ДЦП – 1,3%, судорожный синдром – 2,5%, гидроцефалия – 2,6%, ГИЭ – 1,3%, ВЧГ – 3,8%) и др. Из анамнеза жизни было установлено, что большинство детей (95,6%) находились на естественном вскармливании, беременность и роды в 87,0% случаев протекали без осложнений. Среди отягощенного преморбидного фона у детей с энтеровирусной инфекцией также

преобладала анемия, в 29,1% случаев, в 16,4% случаев параллельно отмечалась картина аллергического дерматита. Около 93,0% наблюдаемых нами пациентов были не вакцинированы по разным причинам.

Была разработана таблица дифференциальной диагностики кори и кореподобных экзантем у детей и подростков с учетом эпидемиологических данных, в которой представлены результаты проведенного анализа (табл. 3.1.2.1).

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

Критерии	Корь (n=619)	Краснуха (n=40)	Парвовирус- ная инфекция В-19 (n=46)	Энтеровирусная экзантема (n=57)	ОРВИ с аллергичес- кой 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.	1,3	7,5	8,7	16,4	29,9

Анамнез (%)					
Вакцинация (%)	28,1	15,0	65,2	7,0	22,8

Таким образом, анализируя полученные эпидемиологические данные в 5 группах инфекционных заболеваний (корь, краснуха, парвовирусная инфекция В-19, энтеровирусная экзантема, ОРВИ с аллергической сыпью), были получены следующие результаты (табл. 3.1.2.1.). В возрастном аспекте, дети до года жизни чаще всего (62,0%) отмечались в группе пациентов с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»; дети в возрасте от 1 года до 3-х лет – чаще (42,1%) наблюдались среди пациентов с энтеровирусной экзантемой; у детей в возрасте 4-9-ти лет чаще (39,2%) и в подростковой группе – 30,4% наблюдалась парвовирусная инфекция В-19; диагноз «краснуха» также чаще (52,5%) отмечался в подростковой группе (10-19 лет).

Мужской пол чаще (77,5%) регистрировался в группе пациентов с краснухой. Преобладание девочек среди больных с парвовирусной инфекцией предполагает наибольшую вероятность инфицирования среди молодых матерей, которые могут трансплацентарно передать инфекцию плоду. Среди пациентов с парвовирусной инфекцией В-19 чаще (67,4%) выявлялись организованные дети и подростки, т.к. вакцинация против этой инфекции не проводится.

Контакт с инфекционными больными чаще (60%) регистрировался среди больных с краснухой, которые в основном были городскими жителями. Сельские жители в 34,8% случаев были отмечены в группе пациентов с диагнозом парвовирусная инфекция В-19.

Среди фоновой патологии у детей и подростков анемия и патология ЦНС чаще всего (29,1%; 16,4%) регистрировалась у пациентов с энтеровирусной экзантемой. Среди пациентов с краснухой в 2,5% случаев выявлен порок сердца. И отягощенный аллергологический анамнез в 29,9% случаев регистрировался в группе больных ОРВИ с аллергической сыпью.

3.2. Клинико-лабораторные особенности кори и кореподобных 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, когда родители обращались за медицинской помощью в стационар (рисунок 3.2.1.1). В катаральном периоде заболевание рассматривалось как ОРВИ и лечение проводилось в амбулаторных условиях.

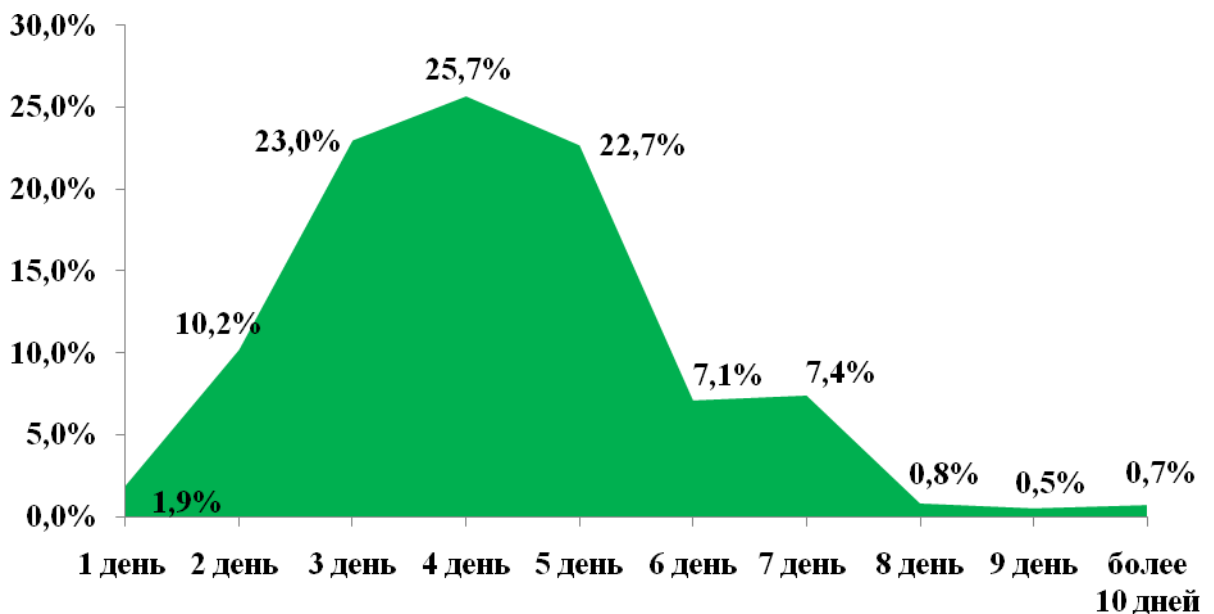


Рисунок 3.2.1.1 - Сроки поступления больных корью в РКИБ (дни)

При поступлении в стационар 60,6% больных корью обращались самостоятельно, без направления (рисунок 3.2.1.2). При направлении корь была диагностирована только в 24,7% случаев, в то же время в приемном отделении РКИБ диагноз кори был уточнен в 80,9% случаев, что говорит о большей

настороженности врачей инфекционного стационара в отношении кореподобных заболеваний и типичных проявлений заболевания.



Рисунок 3.2.1.2 - Диагноз при направлении и поступлении в стационар больных с корью

Диагноз краснухи выставлялся крайне редко (0,2%; 0,5%), как при направлении, так и при поступлении больных в стационар. Это было связано с тем, что в период с 2016 по 2019 годы Кыргызстан по данным ВОЗ преждевременно был объявлен страной, на территории которой произошла элиминация данного заболевания. В связи с этим настороженность к данному заболеванию была очень низкая. Пациентам, обратившимся за медицинской помощью в катаральном периоде кори, чаще всего выставлялся диагноз ОРВИ (6,8%; 10,3%), а также встречался такой диагноз, как ОРВИ+ОКИ (0,6%; 1,3%). Корь в катаральном периоде во многом напоминала картину аденовирусной инфекции, что и вызывало трудности в проведении дифференциальной

диагностики. Также был отмечен диагноз ОРВИ с аллергической сыпью (1,1%; 2,6%), т.к. характер аллергических высыпаний был пятнисто-папулезным, который бывает и при кори. Эпидемическая инфекция встречалась при направлении и поступлении в стационар в диагнозах в 1,8% и 1,2% случаев. Эти данные свидетельствуют об актуальности проблемы диагностики кореподобных экзантем на сегодняшний день, и требует разработки алгоритма ведения пациентов с кореподобной сыпью.

В то же время, среди клинических диагнозов кори микст-инфекция с другими заболеваниями была зарегистрирована в 10,7% случаев (рисунок 3.2.1.3).

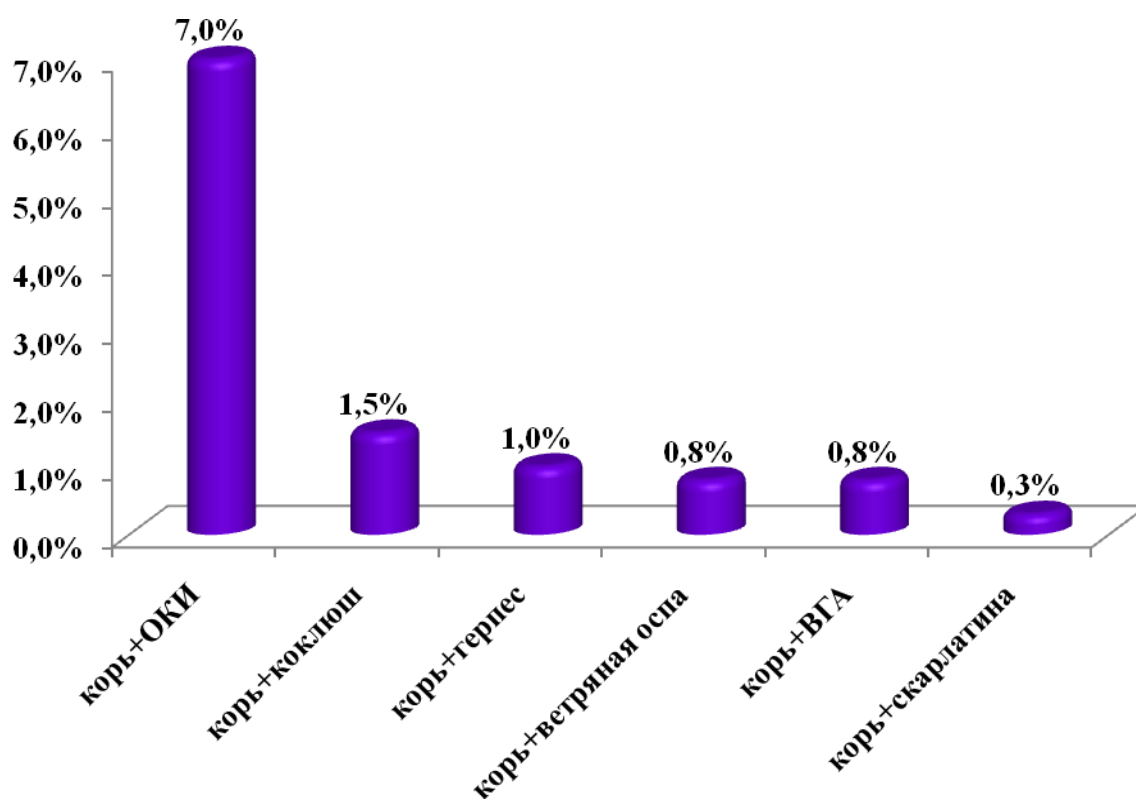


Рисунок 3.2.1.3 - Частота встречаемости микст-инфекции кори среди больных, поступивших в РКИБ

Спектр микст-инфекции был достаточно широким. В 7,0% случаев был выставлен диагноз «корь+ОКИ», в 1,5% случаев – «корь+коклюш». В данном случае пациенты с диагнозом «коклюш» длительно находились на

стационарном лечении в РКИБ и корь наслои́лась в качестве внутрибольничной инфекции. Также встречались такие сочетанные формы заболевания, как «корь+герпетическая инфекция, ветряная оспа» - 1,8%, «корь+ВГА» - 0,8%, «корь+скарлатина» - 0,3%. Формирование микст-инфекции было обусловлено также наслоением кори на другие инфекционные заболевания, с которыми больные лечились в РКИБ.

По тяжести заболевания отмечено преобладание тяжелых форм болезни (62,4% - 386 случая кори). При оценке частоты тяжелых форм кори в зависимости от возраста (рисунок 3.2.1.4), нами выявлено, что тяжелые формы встречались одинаково часто как у детей до года, так и у детей от года до 10 лет жизни, а у подростков преобладали среднетяжелые формы.

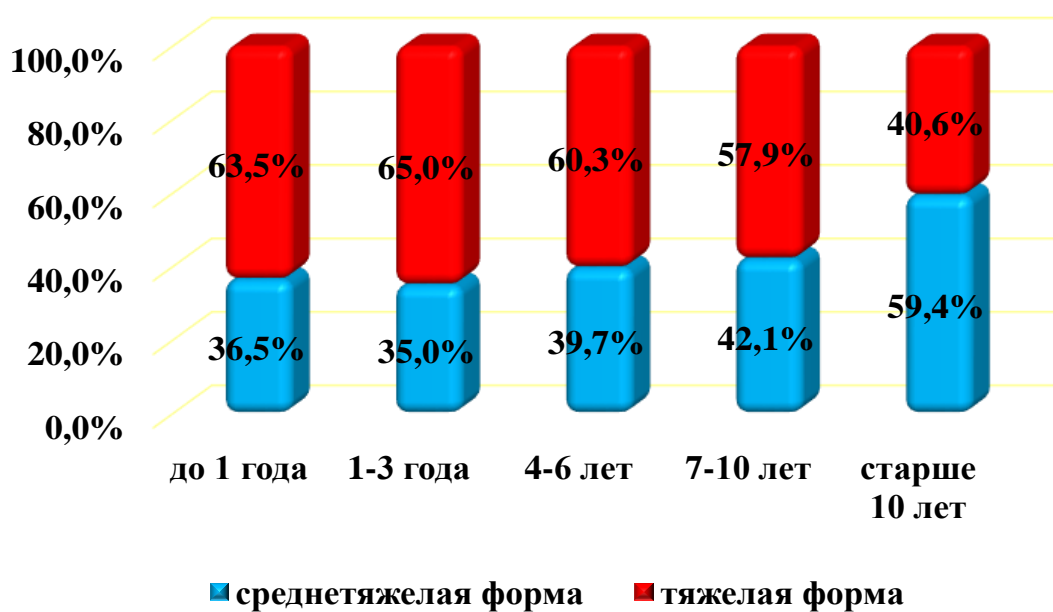


Рисунок 3.2.1.4 - Распределение тяжелых форм кори в зависимости от возраста

По тяжести состояния в РИТ получали лечение 20 (4,1%) больных корью. В 2,1% случаев была зарегистрирована атипичная геморрагическая форма кори, которая также относится к тяжелой форме болезни. Среднее пребывание в РИТ больных с корью составило $3,3 \pm 0,6$ дней. Повторное поступление в стационар из-за внутрибольничного инфицирования корью было зарегистрировано в 2,5%

случаев. Эти больные ранее лечились в стационаре по поводу других детских инфекционных заболеваний и попали в контакт с корью. Одновременно с корью диагностировались и другие внутрибольничные инфекции (1,8% случаев), из них ОКИ – 1,0%, ОРВИ – 0,8% случаев.

Для типичной кори была характерна периодичность течения заболевания. В клинике выделяли четыре основных периода: инкубационный, катаральный, период высыпаний и период пигментации или реконвалесценции.

В катаральном периоде острое начало болезни отмечено у всех (100,0%) больных с корью. Заболевание начиналось с подъема температуры и умеренно выраженных симптомов интоксикации. Только 18,9% случаев корь протекала на фоне субфебрильной температурой тела, в 81,1% - температура поднималась до фебрильных цифр (рисунок 3.2.1.5). Средняя продолжительность лихорадки составила $4,6 \pm 0,1$ дней, длительность интоксикации сохранялась $5,5 \pm 0,1$ дней.

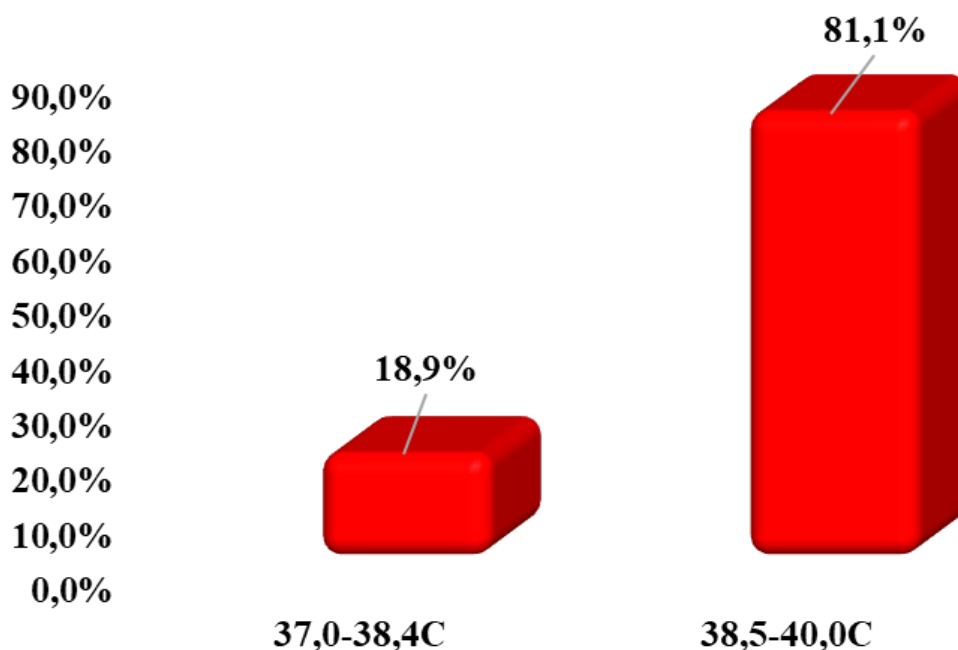


Рисунок 3.2.1.5 - Уровень лихорадки больных корью детей и подростков

Катаральный период кори характеризовался яркой клиникой глазных симптомов, так конъюнктивит регистрировался в 98,4% случаев кори, склерит – 96,6%, светобоязнь – 95,6%. Помимо глазных симптомов катаральный синдром

был также представлен кашлем и насморком (99,4%). Преобладала умеренная гиперемия зева (86,4%), яркая гиперемия и отечность ротоглотки отмечалась лишь в 13,1% случаев и была больше обусловлена наслоением внутрибольничной ОРИ, либо присоединением вторичной бактериальной флоры (рисунок 3.2.1.6).



Рисунок 3.2.1.6 - Частота основных симптомов кори у больных, находившихся на стационарном лечении в РКИБ

Также при этом в 16,8% случаев при осмотре была выявлена зернистость задней стенки ротоглотки, гипертрофия небных миндалин – 10,0%. Боль в горле отмечалась только в 3,3% случаев у детей более старшего возраста и подростков. Синдром крупа, как проявление кори (ранний круп) в катаральном периоде регистрировался в 14,5% случаев и характеризовался триадой симптомов: грубым «лающим» кашлем, осиплостью голоса, инспираторной одышкой. В 24,9% случаев на фоне выраженной интоксикации у детей

отмечалась рвота, миалгия и артралгия встречалась в 0,7% случаев кори. У 1,2% пациентов на фоне выраженной интоксикации при развитии осложнений (пневмонии) выявлена гепатомегалия, увеличения селезенки не было.

Невыраженная лимфаденопатия (увеличение подчелюстных и переднешейных лимфоузлов) регистрировалась при кори только в 3,3% случаев наблюдаемых нами больных. Диарея, как проявление клиники кори в катаральном периоде, была выявлена у 33,6% (208) больных. В 21,0% (130) случаев, у детей старшего возраста и подростков, диарея сопровождалась жалобами на боли в животе. О жалобах детей раннего возраста судить было сложно.

Симптом Филатова-Бельского-Коплика был зафиксирован при кори в 76,9% случаев, что связано с кратковременностью данного симптома. Коревая энантема появлялась в конце катарального периода кори и сохранялась в течение 1-2-х дней периода высыпаний. В случае позднего поступления пациента с корью, данный патогномичный признак кори зафиксировать не удавалось.

Период высыпаний характеризовался усилением симптомов интоксикации и нарастанием всех катаральных симптомов, и появлением характерных высыпаний. Характер высыпаний в 99,4% случаев был пятнисто-папулезный, в 0,3% случаев была отмечена на теле мелкопятнистая сыпь. Одновременно с пятнисто-папулезными высыпаниями геморрагические элементы на коже были зарегистрированы в 2,1% случаев больных с корью. В основном (99,5%) для больных корью была характерна этапность появления высыпаний, сверху вниз. В первый день периода высыпаний сыпь регистрировалась в заушной области, на лице, шее. На второй день высыпания спускались на туловище и верхние конечности, и к 3-му дню коревая экзантема распространялась по всему телу. В некоторых случаях обильные высыпания на коже имели тенденцию к слиянию, но, в целом, общий фон кожи у пациентов не изменялся. Кожный зуд был зарегистрирован лишь в 1,4% случаев кори, т.к. в 0,5% случаев на фоне кори развивался еще и аллергический дерматит, в связи

с использованием некоторых лекарственных препаратов. Длительность сохранения высыпаний при кори в среднем составила $3,6 \pm 0,05$ дней.

После периода высыпаний у пациентов с корью наблюдался следующий клинический период - пигментации. При этом пигментация на коже описывалась в 96,4% (597) наблюдаемых нами случаев.

Из-за длительного пребывания в стационаре у 70,6% (437) пациентов с диагнозом корь регистрировали специфическое «отрубевидное» шелушение кожи после угасания пятнисто-папулезных высыпаний. Как правило, шелушение кожных покровов возникало в среднем на $4,1 \pm 0,1$ день с момента появления сыпи, т.е. в периоде пигментации. Интенсивность пигментации и длительность ее сохранения зависела от обилия высыпаний и фона кожи.

С учетом развития посткоревой анергии, у большинства (349 – 56,4%) больных корью регистрировалось развитие осложнений, обусловленных присоединением вторичной бактериальной флоры (рисунок 3.2.1.7).

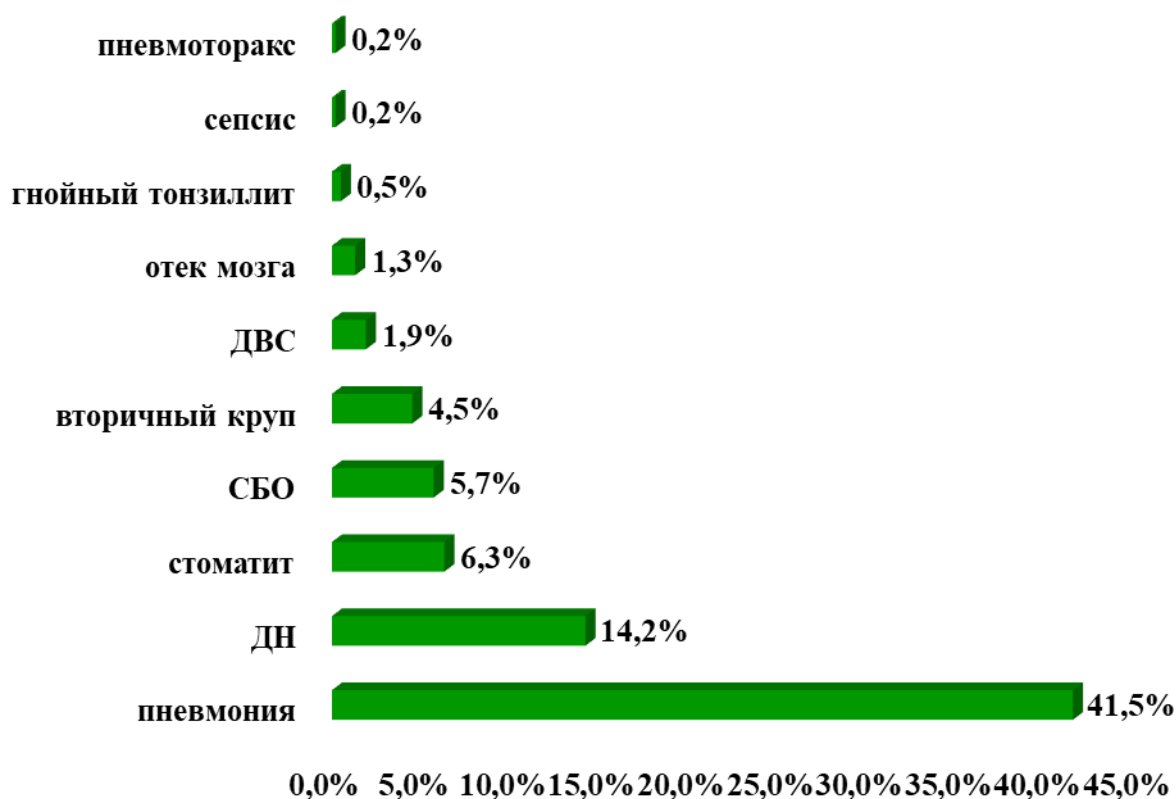


Рисунок 3.2.1.7 - Частота развития осложнений при кори у детей и подростков

Наиболее часто регистрировалось такое осложнение, как пневмония (41,5%). При этом явления дыхательной недостаточности отмечалось в 14,2% случаев болезни. Синдром бронхиальной обструкции, как осложнение в катаральном периоде болезни и в периоде высыпаний, был зарегистрирован в 5,7% случаев (35 пациентов). Под диагнозом СБО нельзя исключить суперинфекцию ОРВИ, а также невыявленную пневмонию, особенно у детей раннего возраста. Вторичный круп как осложнение кори в периоде высыпаний, развивался у 4,5% (28) больных с корью. Одним из частых осложнений кори был стоматит (6,3%-39). Реже регистрировались такие грозные осложнения, как ДВС (1,9%), отек головного мозга (1,3%), пневмоторакс и сепсис (0,2%). Пациенты с угрожаемыми жизни осложнениями получали лечение в РИТ, при этом в 0,6% (4) случаев отмечался неблагоприятный, летальный исход болезни.

Для лабораторного подтверждения кори, по рекомендации ВОЗ, необходимо использовать серологический метод (ИФА) или молекулярно-биологический метод (ПЦР). При этом забор материала для ИФА исследования должен производиться от 5-го до 28-го дня болезни, а для проведения ПЦР отбор проб клинического материала (моча, носоглоточные смывы, ликвор) для исследований проводится на 1–3 день с момента появления высыпаний у больного.

Лабораторно 306 (49,4%) человек из наблюдаемой нами группы были обследованы методом ИФА крови с положительным показателем на IgM и ПЦР. В 50,6% (313 человек) случаях анализ крови на корь не брали, и заключительный диагноз был выставлен клинико-эпидемиологически (рисунок 3.2.1.8).



Рисунок 3.2.1.8 - Удельный вес лабораторно подтвержденной кори

В большинстве наблюдаемых нами случаев кори проводили исследования общего анализа крови при поступлении больного в стационар и в динамике, перед выпиской. В общем анализе крови средние показатели составили: Нв=118,5±0,5 г/л; эритроциты=3,8±0,01; ЦП=0,89±0,002; лейкоциты=7,03±0,1; п/я=3,1±0,07; с/я=44,6±0,6; эозинофилы=1,5±0,1; лимфоциты=45,6±0,6; моноциты=7,1±0,09 (табл. 3.2.1.1).

По результатам общего анализа крови выявлена незначительная анемия, лимфоцитоз, нарастание нейтрофильного звена в динамике на фоне развития бактериальных осложнений.

Также проводился биохимический анализ крови с определением почечных тестов, содержания белка крови, холестерина, сахара, ПКТ, факторов свертывания крови, электролитного состава крови и т.д. (табл. 3.2.1.2)

Выявлена гипопротейнемия, гипокалиемия, повышение ПКТ, особенно у больных с развитием бактериальных осложнений.

Таблица 3.2.1.1 - Показатели общего анализа крови у больных с корью

Показатели общего анализа крови	При поступлении M±m (min-max)	При выписке M±m (min-max)	P
Гемоглобин (г/л)	118,5±0,5 73-188	114,1±2,1 79-145	P<0,05
Эритроциты (x10 ¹² кл/л)	3,8±0,01 2,0-5,5	3,6±0,06 2,8-4,6	P<0,05
ЦП	0,8±0,002 0,7-1,1	0,9±0,009 0,7-1,0	P<0,05
Лейкоциты (x10 ⁹ кл/л)	7,0±0,1 1,9-34,8	9,3±0,4 3,4-17,8	P<0,05
П/я (%)	3,1±0,07 1-16	3,8±0,2 2-10	P<0,05
С/я (%)	44,6±0,6 7-86	46,4±2,4 18-83	P>0,05
Эозинофилы (%)	1,4±0,1 0-9	1,3±0,1 1-2	P>0,05
Лимфоциты (%)	45,6±0,6 8-84	45,6±2,3 10-79	P>0,05
Моноциты (%)	7,1±0,09 1-18	5,7±0,3 0-11	P<0,05
СОЭ (мм/ч)	7,5±0,2 1-40	9,8±1,2 2-50	P<0,05
Тромбоциты (x10 ⁹ кл/л)	230,0±5,2 89-634	330,8±29,3 181-756	P<0,05
Гематокрит (%)	34,1±1,1 25,5-43,6	32,1±1,2 27,0-40,0	P>0,05

Таблица 3.2.1.2 - Показатели биохимического анализа крови у больных с корью

Показатели общего анализа крови	При поступлении M±m (min-max)	При выписке M±m (min-max)	P
Общий белок крови (г/л)	60,9±1,3 50,0-74,0	58,9±1,9 52,5-66,0	P>0,05
ПТИ (%)	92,8±1,9 52,9-105,0	99,7±2,8 95,2-105,0	P<0,05
ПТИ время (сек.)	18,6±0,2 17-20	18,5±0,2 18-19	P>0,05
Фибриноген (г/л)	370,4±22,1 309,0-416,1	388,0±22,0 388,0-389,0	P>0,05
Мочевина (ммоль/л)	3,9±0,2 1,8-8,1	4,0±0,5 2,0-7,2	P>0,05
Остаточный азот (ммоль/л)	14,4±0,6 9,0-24,0	15,5±1,2 10,0-22,1	P>0,05
Креатинин (ммоль/л)	68,0±4,0 33,0-138,0	67,7±7,2 33,0-120,0	P>0,05
Сахар крови (ммоль/л)	5,1±0,2 3,0-8,0	4,6±0,5 1,8-9,3	P>0,05
K ⁺ (ммоль/л)	3,6±0,1 3,0-5,5	1,1±0,03 1,0-7,0	P<0,05
Na ⁺ (ммоль/л)	112,8±18,3 3,6-136,0	150,5±0,5 150,0-151,0	P<0,05
Mg ²⁺ (ммоль/л)	0,8±0,03 0,6-1,1	0,9±0,1 0,7-1,1	P>0,05
Ca ²⁺ (ммоль/л)	1,6±0,09 0,8-2,4	1,8±0,05 1,6-2,1	P<0,05
ПКТ (нг/мл)	3,1±1,3 0,07-25,0	2,9±2,0 0,14-25,0	P>0,05
СРБ (мг/л)	5,7±1,9 1-18	-	
Амилаза крови (ед/л)	36,0±0,002 36-37	-	
Холестерин (ммоль/л)	3,1±0,1 3,0-3,4	-	

В качестве инструментальной диагностики пневмонии при кори проводилась рентгенография органов грудной клетки в 159 случаях (25,7%), когда требовалось подтвердить или исключить пневмонию и другие осложнения со стороны органов грудной клетки. При этом из них в 20,4% случаев была установлена пневмония, в остальных случаях регистрировались признаки бронхита. Всего пневмония как осложнение кори была зарегистрирована у 257 больных (41,5%), 126 (20,4%) – пневмония подтверждена рентгенологически, у 131 пациента (21,1%) - пневмония была выставлена клинически. У 69 (11,1%) больных в качестве инструментального метода по показаниям проводилось ультразвуковое исследование внутренних органов. Среднее пребывание в стационаре составило в пределах $6,4 \pm 0,12$ дней. Исход заболевания (рисунок 3.2.1.9) 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 из-за тяжести состояния и развившихся осложнений (летальный), 2 пациента были переведены в другие стационары в связи с развитием осложнений или отягощенной сопутствующей патологии.

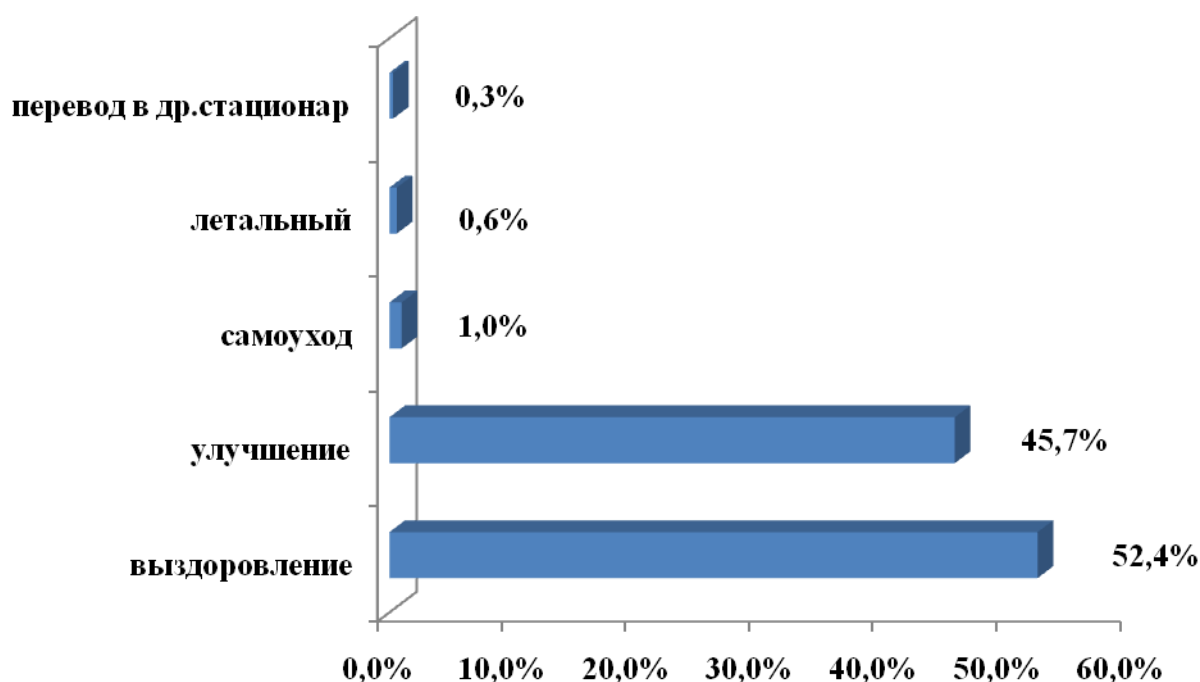


Рисунок 3.2.1.9 - Исход заболеваний у пациентов с диагнозом корь

Показанием для выписки больного было клиническое выздоровление, а также сроки контагиозности с учетом осложнений.

Среди 4-х пациентов, больных корью с летальным исходом 3 случая были зарегистрированы в 2018 году и 1 летальный случай - в 2019 году. 3 ребенка были в возрасте до 1 года жизни (5, 6, 7 месяцев) и 1 ребенок старше года (1 год 1 месяц), что подтверждает высокий риск неблагоприятного исхода у детей раннего возраста. Также не выявлено влияние места проживания на развитие неблагоприятного исхода больного с корью (2 ребенка проживали в городе и 2 были жителями сельской местности).

У 3-х детей в анамнезе был выявлен контакт с больным корью. Дети из этой группы поступали в стационар в поздние сроки болезни ($4,5 \pm 0,5$ дней), уже в периоде высыпания, а до этого пациенты получали лечение как при ОРВИ в домашних условиях. 3-е детей поступили сразу в РКИБ по тяжести состояния, минуя первичное звено здравоохранения. В качестве фоновой патологии у 3-х умерших детей зарегистрирована анемия, у 1 ребенка была патология ЦНС гидроцефалия. Несмотря на то, что все дети были доношенными, 3-е из них не успели получить прививку против кори по возрасту, ребенок старше года не был привит из-за тяжелой патологии ЦНС. Клинически корь сопровождалась выраженными симптомами интоксикации, высокой лихорадкой, появлением пятнисто-папулезных высыпаний, и у 1 ребенка с первых дней поступления на фоне пятнисто-папулезной сыпи были геморрагические элементы. У 3-х детей отмечалась диарея. В качестве осложнений у всех детей зарегистрирована пневмония, в 2-х случаях отмечалось увеличение печени, как показатель сердечно-сосудистой недостаточности, у 1 ребенка наблюдался тяжелый синдром бронхиальной обструкции. Лабораторное подтверждение диагноза кори методом ИФА было в 2-х случаях, у 2-х пациентов из 4-х умерших диагноз кори выставлен на основании клинико-эпидемиологических данных.

У всех 4-х пациентов на высоте интоксикации развился гипоксический отек головного мозга, развился ДВС-синдром. Среднее пребывание больных в стационаре составило $6,0 \pm 3,1$ дней.

На основании регрессионного анализа были рассчитаны клинико-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, наложения внутрибольничной инфекции (ОКИ, ОРИ), резко выраженной интоксикации, развитии осложнений, наличие геморрагических элементов сыпи, диареи.

На основании проведенных расчетов критерия Крамера, Чупрова, Пирсона выявлена сильная связь развития тяжелых форм кори с осложнениями.

Таким образом, дети с корью в основном поступали в разгар болезни ($4,2 \pm 0,068$ день болезни). При направлении корь была диагностирована только в 24,7% случаев, а в инфекционном стационаре диагноз кори был уточнен в 80,9% случаев, что говорит о типичных клинических проявлениях болезни в более поздние сроки поступления. В то же время диагноз краснухи выставлялся крайне редко (0,2%; 0,5%), как при направлении, так и при поступлении больных в стационар в связи с тем, что в 2019 году Кыргызстан преждевременно был объявлен страной, на территории которой произошла элиминация данного заболевания и настороженность к данному заболеванию была очень низкая.

Пациентам, обратившимся за медицинской помощью в катаральном периоде кори, чаще всего выставлялся диагноз ОРВИ (6,8%; 10,3%) или ОРВИ+ОКИ (0,6%; 1,3%). Энтеровирусная инфекция встречалась при направлении и поступлении в стационар в диагнозах в 1,8% и 1,2% случаев.

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

Спектр микст-инфекции в период эпидемии кори был достаточно широким и увеличивался за счет наложения внутрибольничной инфекции. Эти данные свидетельствуют об актуальности проблемы диагностики кореподобных экзантем и необходимости разработки алгоритма ведения пациентов с кореподобной сыпью.

Отмечено преобладание тяжелых форм болезни (62,4% - 386 случая кори). При оценке частоты тяжелых форм кори в зависимости от возраста, нами выявлено, что тяжелые формы встречались чаще у детей до 10 лет жизни, а у подростков преобладали среднетяжелые формы.

С учетом развития угнетения иммунитета, у большинства (349 – 56,4%) больных корью регистрировалось развитие осложнений, обусловленных присоединением вторичной бактериальной инфекции. Наиболее часто регистрировалось 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%). Пациенты с угрожаемыми жизни осложнениями получали лечение в РИТ, при этом в 0,6% (4) случаев отмечался неблагоприятный, летальный исход болезни. Лабораторно 306 (49,4%) человек из наблюдаемой нами группы были обследованы методом ИФА и ПЦР крови. В 50,6% (313 человек) случаях диагноз был выставлен клинико-эпидемиологически. По результатам анализа крови выявлена незначительная анемия, лимфоцитоз, нарастание нейтрофильного звена в динамике, гипопропротеинемия, гипокалиемия, повышение ПКТ, особенно у больных с развитием бактериальных осложнений. Исход заболевания 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 клинико-эпидемиологические и гематологические показатели риска развития тяжелой формы кори, которая представляла угрозу для жизни больных. Результаты,

полученные в процессе проведенного анализа, свидетельствуют о том, что риск развития тяжелой формы кори возможен у непривитых против кори детей различного возраста, с отягощенным преморбидным фоном, с выраженными симптомами лихорадки, интоксикации, при наличии диареи и развитии осложнений, особенно связанных с поражением респираторного тракта, при наличии анемии.

3.2.2. Клинико-лабораторные особенности краснухи

В среднем, больные с краснухой поступали в стационар на $3,7 \pm 0,5$ день болезни, т.к. для них не была характерна периодичность болезни, как при кори (рисунок 3.2.2.1).

При поступлении в РКИБ направительный диагноз «краснуха» был выставлен у 40,0% больных, также фигурировали такие диагнозы, как «корь» - 45,0%, «ОРВИ с аллергической сыпью» - 7,5%, «энтеровирусная инфекция» - 5,0%, «сыпь неясного генеза» - 2,5%, в 2,5% случаев прозвучал диагноз «коровая краснуха», даже «инфекционный мононуклеоз» - 2,5%, при котором кроме сыпи выражена реакция шейных лимфоузлов.

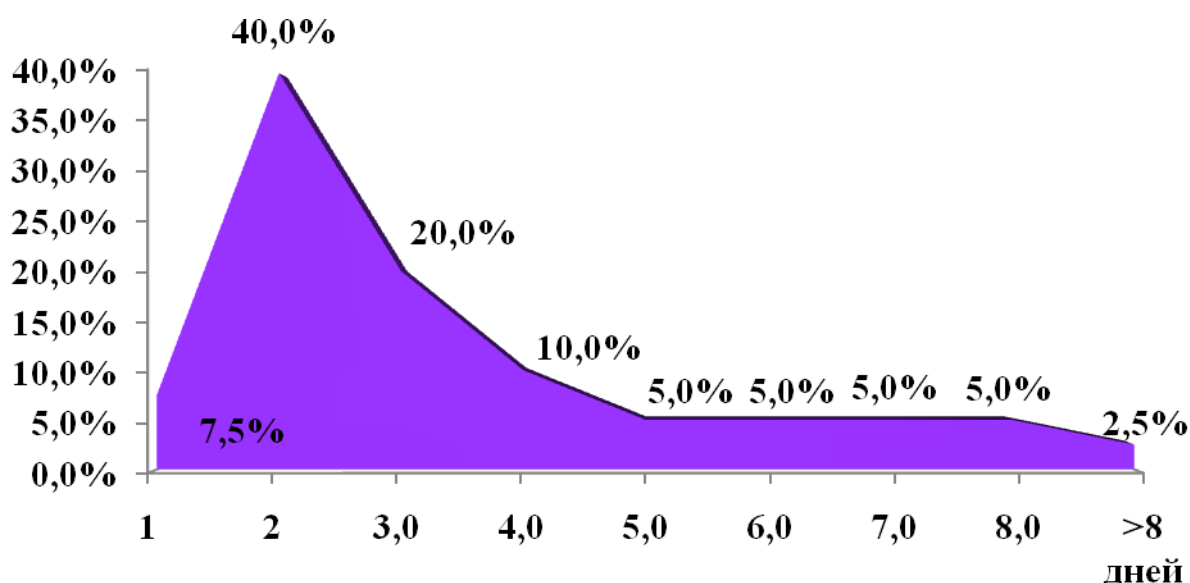


Рисунок 3.2.2.1 - Сроки поступления больных краснухой в стационар

Сразу в стационар, минуя первичное звено, поступило 30,0% больных краснухой. Как при направлении, так и при поступлении спектр выставляемых пациентам диагнозов был достаточно широким и разнообразным. Это было обусловлено сложностью дифференциальной диагностики краснухи в ранние сроки болезни от других кореподобных заболеваний (рисунок 3.2.2.2).

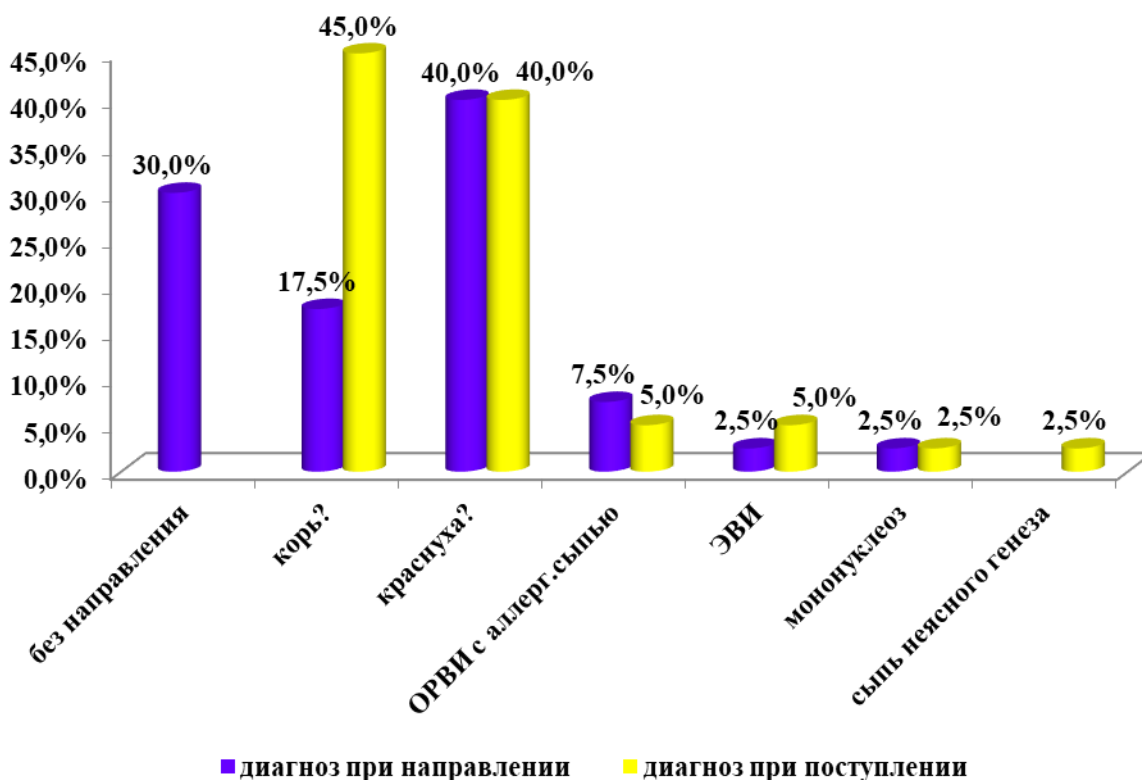


Рисунок 3.2.2.2 - Диагнозы при направлении и поступлении у больных с краснухой

При определении тяжести краснухи среднетяжелая форма составила 82,5% случаев, тяжелая – лишь 17,5%, из них ни один ребенок не был переведен в РИТ (рисунок 3.2.2.3). Отсутствие больных с легкой формой краснухи среди наблюдаемых нами пациентов в стационаре было не достоверным из-за того, что легкие формы заболевания не подлежат

госпитализации и могли лечиться в домашних условиях, за исключением лиц из организованных коллективов.

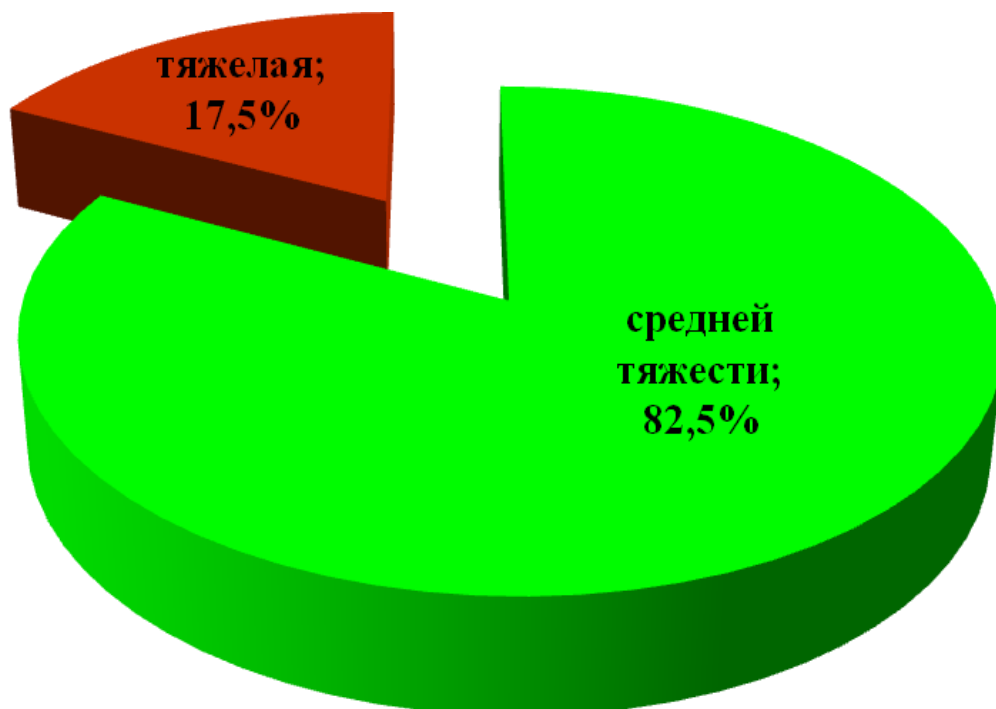


Рисунок 3.2.2.3 - Тяжесть больных с диагнозом краснуха, находившихся на стационарном лечении в РКИБ

Так, к примеру, среди наблюдаемых нами больных краснухой 52,5% пациента были организованными, тяжесть болезни у них в ряде случаев была завышена для обоснования госпитализации, хотя по эпидемиологическим показаниям они и так должны были быть госпитализированы с любой формой тяжести краснухи.

Заболевание начиналось чаще всего (67,5%) с субфебрильной температуры тела (рисунок 3.2.2.4). При краснухе не было зарегистрировано симптома Филатова-Бельского-Коплика.

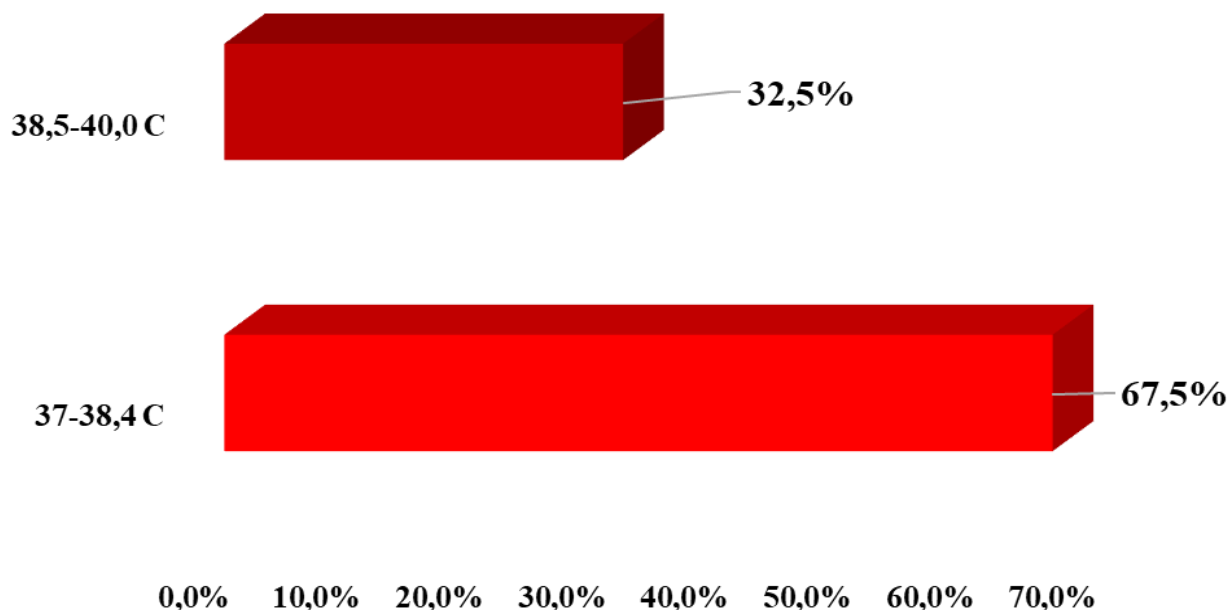


Рисунок 3.2.2.4 - Выраженность лихорадки при краснухе

Длительность лихорадочного периода и других симптомов интоксикации обычно не превышала 3-х дней от начала заболевания в 79,5% случаев, т.е. в среднем составила $2,9 \pm 0,2$ дня (рисунок 3.2.2.5).

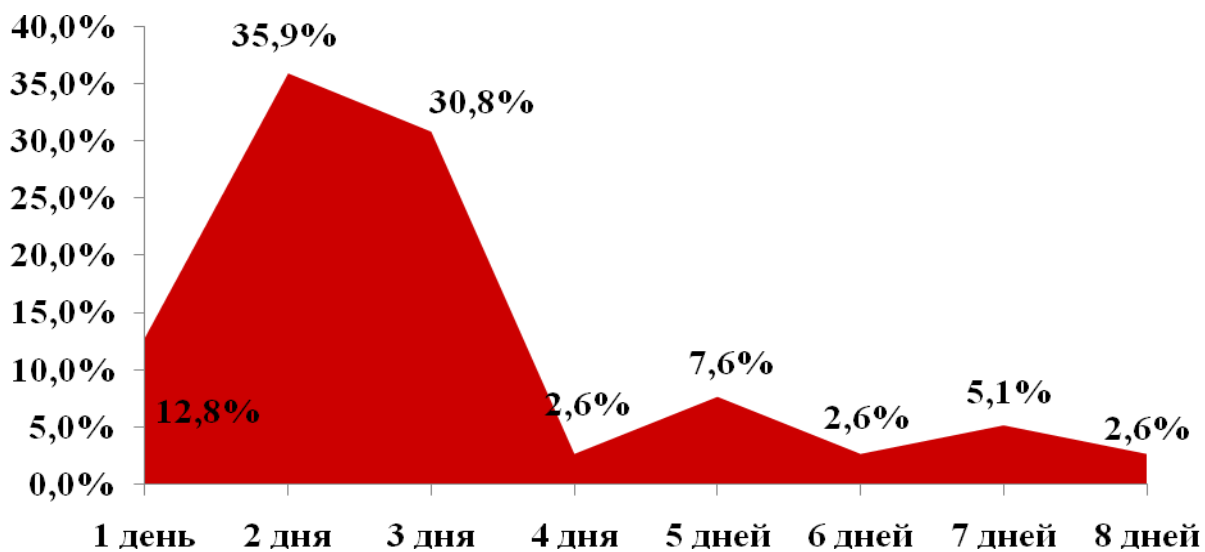


Рисунок 3.2.2.5 - Длительность лихорадки у больных краснухой детей и подростков

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% больных краснухой (рисунок 3.2.2.6).



Рисунок 3.2.2.6 - Частота основных симптомов при краснухе у больных, находившихся на стационарном лечении в РКИБ

Высыпания при краснухе, в основном, появлялись на коже в 1-2-й дни болезни ($2,3 \pm 0,2$ дня) одновременно со слабо- или умеренно выраженными катаральными явлениями и распространялись по всему телу одномоментно, с максимальной концентрацией на разгибательных поверхностях конечностей и спине (рисунок 3.2.2.7).

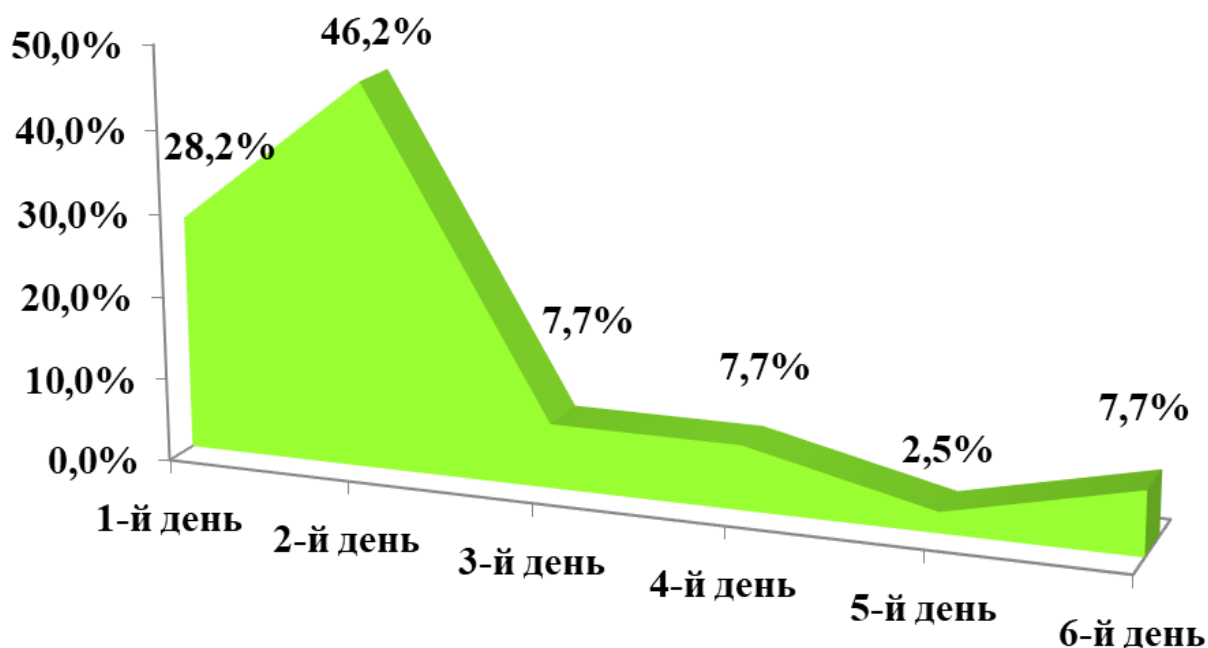


Рисунок 3.2.2.7 - Сроки появления высыпаний при краснухе у детей и подростков

Описывая характерные высыпания на коже больных краснухой, установлено, что в 62,5% случаев сыпь была мелко-пятнистой, у 27,5% больных она была мелкая, но пятнисто-папулезная и мало отличалась от высыпаний при легкой форме кори (рисунок 3.2.2.8).

В 7,5% случаев сыпь имела пятнисто-папулезный характер с геморрагическим компонентом, при этом биохимические показатели крови (протромбиновый индекс, тромбоциты, факторы свертывания крови) оставались в пределах возрастной нормы. 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.

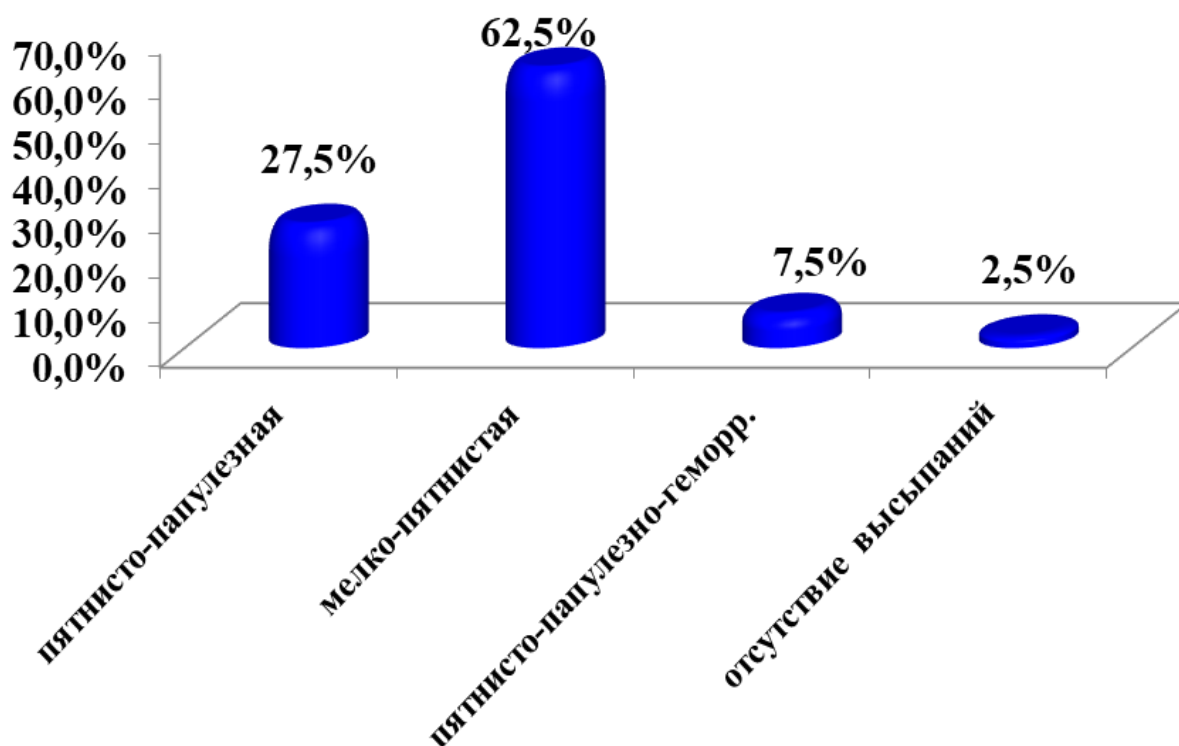


Рисунок 3.2.2.8 - Характер высыпаний у больных с краснухой

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. В нашем исследовании был зарегистрирован только один случай врожденной краснухи, который будет описан ниже.

Все случаи краснухи (100,0%) были подтверждены лабораторно методом ИФА (IgM), а также методом ПЦР. Так как IgM появляется в первые дни заболевания, достигает максимального уровня на 2-3 неделе и исчезает через 1-2 месяца, забор анализа крови проводили в первые дни поступления в стационар. Общий анализ крови в остром периоде болезни проводился всем пациентам с краснухой. В общем анализе крови наблюдались следующие

изменения: Hb=135,6±3,3; эритроциты – 4,0±0,06; лейкоциты – 7,8±0,6; п/я – 3,7±0,3; с/я – 44,5±3,0; эозинофилы – 2,3±0,5; лимфоциты – 45,7±2,7; моноциты – 4,8±0,4; СОЭ – 6,1±0,7. Картина периферической крови соответствовала типичной вирусной инфекции (табл. 3.2.2.1).

Таблица 3.2.2.1 - Показатели общего анализа крови при краснухе

Показатели общего анализа крови	При поступлении M±m (min-max)	При выписке M±m (min-max)	P
Гемоглобин (г/л)	135,6±3,3 94-170	131,8±7,5 118-156	P>0,05
Эритроциты (x10 ¹² кл/л)	4,0±0,06 3,0-4,6	4,1±0,07 4,0-4,4	P>0,05
ЦП	0,9±0,01 0,8-1,1	0,9±0,04 0,8-1,0	P>0,05
Лейкоциты (x10 ⁹ кл/л)	7,8±0,6 3,0-19,0	7,9±1,1 4,4-11,1	P>0,05
П/я (%)	3,7±0,3 1-12	2,7±0,3 2-3	P<0,05
С/я (%)	44,5±3,0 4,0-75,0	26,2±6,4 16-45	P<0,05
Эозинофилы (%)	2,3±0,5 1-6	2,3±1,3 1-5	P>0,05
Лимфоциты (%)	45,8±2,7 14,0-74,8	64,7±6,5 46-76	P<0,05
Моноциты (%)	4,9±0,4 1,0-14,0	4,4±0,8 2-6	P>0,05
СОЭ (мм/ч)	6,1±0,7 2-24	4,2±0,9 2-6	P>0,05
Тромбоциты (x10 ⁹ кл/л)	289,4±27,4 129,00-433,00	-	-

При биохимическом исследовании крови было отмечено снижение общего белка крови (табл. 3.2.2.2), остальные показатели были в пределах нормы.

Таблица 3.2.2.2 - Показатели биохимического анализа крови при краснухе

Показатели биохимического анализа крови	При поступлении M _{±m} (min-max)
Общий белок крови (г/л)	53,7±0,001 53,7-53,8
ПТИ (%)	86,4±11,4 75,0-97,8
ПТИ время (сек.)	18,4±0,001 18,40-18,5
мочевина (ммоль/л)	7,0±0,001 7,0-7,1
остаточный азот (ммоль/л)	21,7±0,001 21,70-21,8
креатинин (ммоль/л)	55,8±0,001 55,8-55,9
сахар крови (ммоль/л)	4,2±0,001 4,2-4,3
K ⁺ (ммоль/л)	3,4±0,001 3,4-3,5
Mg ²⁺ (ммоль/л)	0,9±0,001 0,9-0,92
Ca ²⁺ (ммоль/л)	2,0±0,001 2,0-2,1

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 были выписаны с выздоровлением (рисунок 3.2.2.9).

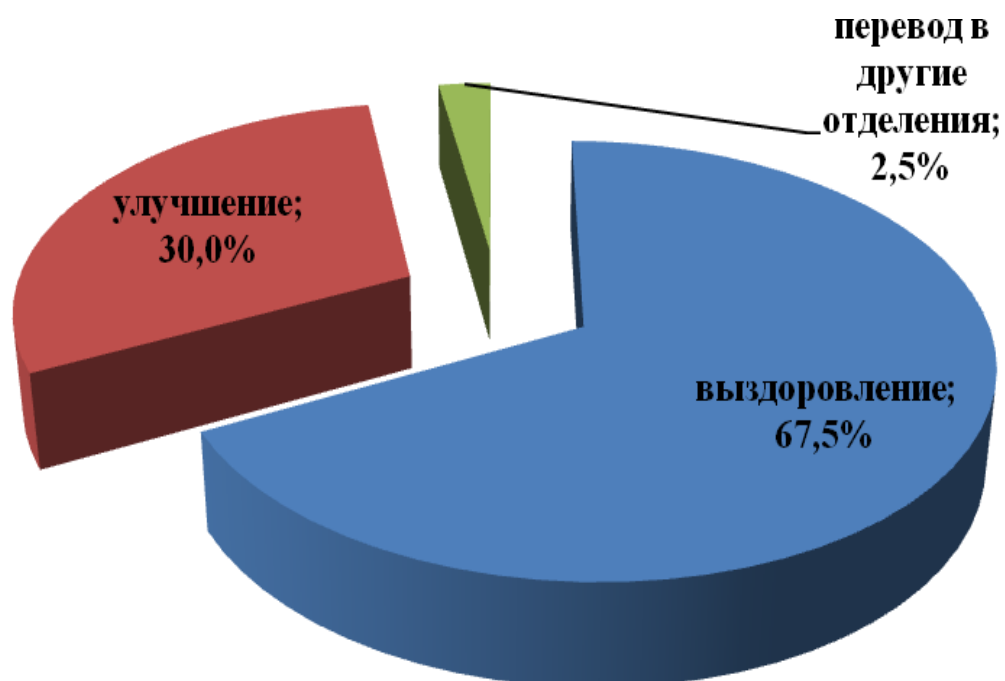


Рисунок 3.2.2.9 - Исход болезни у больных, госпитализированных в РКИБ с диагнозом, краснуха

При проведении сравнительного анализа клинико-лабораторных проявлений кори и краснухи были получены следующие данные (табл. 3.2.2.3).

Таким образом, патогномичным симптомом приобретенной краснухи является специфическая лимфаденопатия с увеличением заднешейных и затылочных лимфоузлов в 75,0% случаев краснухи.

Таблица 3.2.2.3 - Сравнительного анализа клинико-лабораторных проявлений кори и краснухи

Признаки	Корь (1-я гр.) M±m (n=619)	Краснуха (2-я гр.) M±m (n=40)	P
1	2	3	4
Тяжесть (%): тяжелая форма среднетяжелая форма	62,4 37,6	17,5 82,5	P<0,05 P<0,05
Лихорадка (%) 37,0-38,4 ⁰ C 38,5-39,0 ⁰ C	18,9 81,1	67,5 25,0	P<0,05 P<0,05
Длительность лихорадки и симптомов интоксикации (дни)	4,6±0,1	2,9±0,2	P<0,05
Гепатомегалия (%)	1,2	1,3	P>0,05
Конъюнктивит, склерит (%)	98,4	72,5	P<0,05
Светобоязнь (%)	95,6	32,5	P<0,05
Кашель, насморк (%)	99,2	55,0	P<0,05
Гиперемия зева (%): • слабая • умеренная • выраженная	0,5 86,4 13,1	2,5 92,5 5,0	P<0,05 P<0,05 P<0,05
Лимфаденопатия (%)	3,3	36,3	P<0,05
Вид высыпаний (%): • пятнисто-папулезная	99,4	27,5	P<0,05
Частота осложнений (%): • пневмония • гнойный тонзиллит • круп	56,4 41,5 0,8 6,3	20,0 12,5 5,0 2,5	P<0,05 P<0,05 P<0,05 P<0,05

1	2	3	4
Эритроциты ($\times 10^{12}$ кл/л)	3,8 \pm 0,01	4,0 \pm 0,06	P>0,05
Лейкоциты ($\times 10^9$ кл/л)	7,03 \pm 0,1	7,9 \pm 0,6	P>0,05
П/я (%)	3,1 \pm 0,07	3,7 \pm 0,3	P>0,05
С/я (%)	44,6 \pm 2,4	44,5 \pm 3,0	P>0,05
Эозинофилы (%)	1,5 \pm 0,1	2,3 \pm 0,5	P>0,05
Лимфоциты (%)	45,6 \pm 0,6	45,8 \pm 2,7	P>0,05
Моноциты (%)	7,1 \pm 0,09	4,9 \pm 0,4	P<0,05
СОЭ (мм/ч)	7,5 \pm 0,2	6,1 \pm 0,7	P>0,05
<i>Биохимический анализ крови:</i>			
Общий белок крови (г/л)	60,9 \pm 1,3	53,7 \pm 0,01	P>0,05
ПТИ (%)	92,7 \pm 1,9	86,4 \pm 11,4	P>0,05
Мочевина (ммоль/л)	3,9 \pm 0,2	7,0 \pm 0,01	P<0,05
Остаточный азот (ммоль/л)	14,4 \pm 0,6	21,7 \pm 0,01	P<0,05
Креатинин (ммоль/л)	68,0 \pm 4,0	55,8 \pm 0,01	P<0,05
Сахар крови (ммоль/л)	5,1 \pm 0,2	4,2 \pm 0,01	P>0,05
K ⁺ (ммоль/л)	3,7 \pm 0,1	3,4 \pm 0,01	P>0,05
Mg ²⁺ (ммоль/л)	0,8 \pm 0,03	0,9 \pm 0,001	P>0,05
Ca ²⁺ (ммоль/л)	1,6 \pm 0,09	2,0 \pm 0,01	P>0,05

При кори преобладали пятнисто-папулезные высыпания (99,4%; 27,5%), в то время как при краснухи – мелкопятнистые (62,5%; 0,3%), характерна одномоментность высыпаний, отсутствие пигментации и шелушение кожных покровов.

При краснухе преобладали среднетяжелые формы болезни, редкие осложнения со стороны респираторного тракта. Поэтому достоверно короче была длительность пребывания в стационаре. В то же время в лабораторных показателях достоверных различий у больных с корью и краснухой не было выявлено. Несмотря на то, что приобретенная краснуха протекает более благоприятно, чем корь, следует обратить внимание на то, что актуальность

диагностики, лечения и профилактики краснухи очень важна, т.к. она может развиваться внутриутробно, с тяжелейшими последствиями, поэтому мы ниже демонстрируем клинический случай синдрома врожденной краснухи.

СИНДРОМ ВРОЖДЕННОЙ КРАСНУХИ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Нами наблюдался больной ребенок, мальчик, в возрасте 25 дней с синдромом врожденной краснухи, поступивший в Республиканскую клиническую инфекционную больницу г. Бишкек в середине января месяца 2019г. Диагноз при поступлении звучал как «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), тяжелая форма. Двухсторонняя пневмония с дыхательной недостаточностью I степени. Врожденная краснуха?». При поступлении мама ребенка отмечала жалобы на повышение температуры тела до 37,5⁰С, кашель, насморк и тяжелое дыхание малыша.

Из анамнеза было установлено, что ребенок родился от 2-й беременности, которая протекала с токсикозом в 1-м триместре. Мать ребенка отмечала, что в 3-м триместре беременности переболела вирусной инфекцией, наблюдались катаральные явления и незначительные симптомы интоксикации. При этом, никаких данных о появлении высыпаний на коже уточнить не удалось, возможно, что она не обратила на это внимание. Во время беременности женщина не состояла на учете у гинеколога и не проходила обследования.

Роды были на 41 неделе беременности, самостоятельные. Ребенок родился с массой тела 3850 г., ростом – 50 см, окружностью головы – 32 см, груди – 30 см, околоплодные воды были зеленого цвета, оценка по шкале Апгар составила 5-6 баллов.

Со слов матери, у ребенка с рождения отмечалось затрудненное дыхание и необычно «красивого цвета» глаза. При этом никакой

настороженности врачи-неонатологи не проявили, ребенок был выписан из родильного дома на 5-е сутки, без дальнейших рекомендаций.

На второй неделе жизни общее состояние ребенка ухудшилось, выросли признаки дыхательной недостаточности, ребенок стал беспокойным. Мать обратилась в поликлинику по месту жительства, где педиатром был выставлен диагноз «ОРВИ» и назначено симптоматическое лечение в домашних условиях. Состояние ребенка не улучшалось, в связи с чем мать обратилась в Республиканскую клиническую инфекционную больницу в г. Бишкек.

При объективном осмотре на момент поступления в РКИБ состояние ребенка было расценено как тяжелое за счет признаков дыхательной недостаточности. Отмечался частый, влажный, малопродуктивный кашель, участие вспомогательных мышц грудной клетки в акте дыхания, одышка смешанного характера в покое, субфебрильная температура тела. Мальчик вяло реагировал на осмотр, его общая двигательная активность была снижена, отсутствовала реакция на звуковые раздражители, зрачки – округлой формы, равные, но без реакции на свет, отмечалась двусторонняя катаракта (рисунок 3.2.2.11), физиологические рефлексы новорожденного были снижены, быстро угасали.



Рисунок 3.2.2.11 - Двусторонняя катаракта

Аускультативно над легкими отмечались влажные мелкопузырчатые хрипы. Перкуторно границы сердца увеличены. Аускультативно: тоны сердца приглушены, ритм правильный, систолический шум на верхушке. При пальпации: увеличение печени на 2,5 см, селезенки – на 2 см. Был выставлен предварительный диагноз: «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), тяжелая форма. Двухсторонняя пневмония с дыхательной недостаточностью I степени. Врожденная краснуха?»

В результате проведенного обследования малыша были получены следующие результаты:

ОАК: гемоглобин - 182 г/л (115 – 165 г/л), эритроциты – 5,5 (3,50-5,50) *10¹² л, ЦП – 0,99 (0,85-1,05), тромбоциты – 349 (100-400) 10⁹ л, лейкоциты – 9,8 (3,5-10) 10⁹ л, п/я – 4,0 % (1 -6), с/я – 45,0% (35,0-80,0) %, лимфоциты – 42,0 % (15,0 -50,0), моноциты – 9,0% (2-15), СОЭ – 2 мм\час (2-10).

Общий белок – 57 г\л (60-83), мочевины – 3,28 ммоль\л (2,82-8,2), остаточный азот – 10 мкмоль\л , креатинин – 53 мкмоль\л (53-115), общий билирубин – 36,6 мкмоль\л (5,1-21), прямой билирубин – 16,4 мкмоль\л (1,7 - 6,6), непрямого билирубина – 20 мкмоль\л, АСТ – 30 (0-40), АЛТ – 22 (0-40), глюкоза – 3,88 ммоль\л (3,69-6,1), амилаза 12 (00-220), кальций – 2,24 ммоль\л (2,1 -2,6), холестерин -3,4 ммоль\л (3,1 -6,1);

ИФА на краснуху IgG – 153,37 (<10) МЕ\мл. Обследование матери на вирус краснухи методом ИФА показал следующие результаты – 84,98 МЕ (<10).

Данные инструментальных методов исследования:

ЭХО-КГ: ВПС перемембранозный ДМЖП, ДМПП по типу ООО, открытый артериальный проток (ОАП), дилатация правых камер сердца. Недостаточность трикуспидального клапана 1 степени. Легочная гипертензия.

Рентгенография органов грудной клетки: на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки с обеих сторон обогатились сосудистый рисунок. Заключение: двусторонняя пневмония (рисунок 3.2.2.12).

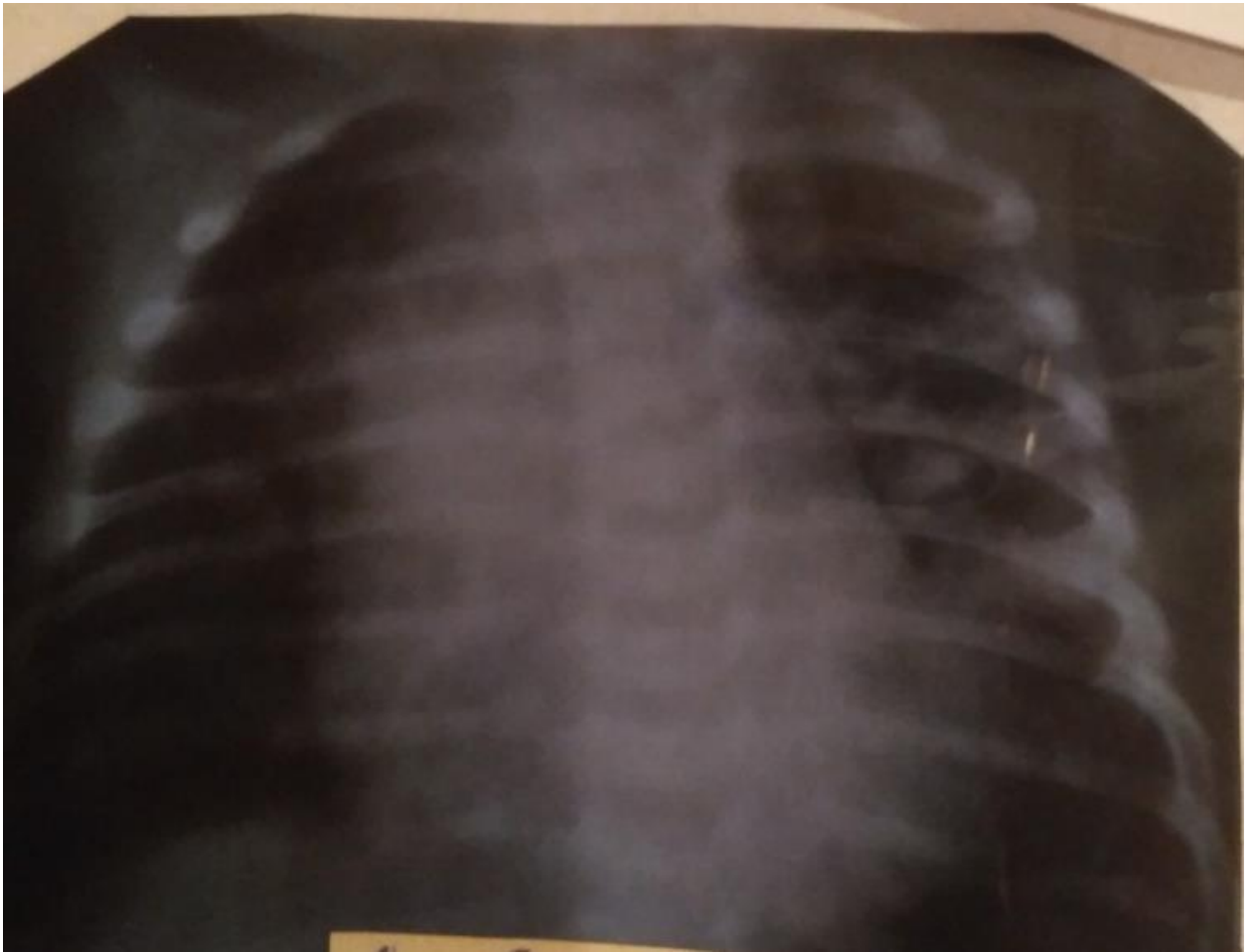


Рисунок 3.2.2.12 - Рентгенограмма органов грудной клетки

УЗИ органов брюшной полости: патологии не выявлено.

Консультация специалистов подтвердила наличие двухсторонней катаракты и глухоты у ребенка, т.е. была выявлена классическая триада симптомов Грегга, что подтверждало наличие синдрома врожденной краснухи. Клинический диагноз: «ОРВИ, тяжелая форма, двухсторонняя пневмония. Дыхательная недостаточность I степени. Синдром врожденной краснухи».

А как известно, такие пациенты представляют опасность для окружающих, так как длительное время после рождения (до года) продолжают быть источником инфекции.

Ребенок был пролечен, его состояние по основному заболеванию (ОРВИ, пневмония) улучшилось, он был выписан с рекомендациями

дальнейшего обследования и наблюдения врача-педиатра, кардиолога, окулиста и др. специалистов.

Таким образом, представленный случай продемонстрировал, что, несмотря на относительную редкость заболевания, синдром врожденной краснухи в настоящее время все еще встречается. Женщины детородного возраста, не болевшие краснухой и не привитые, находятся в группе риска по развитию тяжелых последствий для плода. Недостаточная информированность врачей о клинических признаках СВК, а также ненадлежащее наблюдение за здоровьем женщины может привести к недооценке риска заболевания краснухой во время беременности и рождению ребенка с тяжелыми пороками развития.

Регистрация случая врожденной краснухи у новорожденного подтверждает явное неблагополучие в определении критериев клинико-лабораторного подтверждения данной инфекции наряду с другими кореподобными заболеваниями.

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 (рисунок 3.2.3.1). Так как острые респираторные инфекции в основном характеризовались острыми клиническими проявлениями в течение 3-4-х дней, а аллергические высыпания возникали в большей степени (62,9%) на фоне самостоятельного использования лекарственных препаратов в домашних условиях.

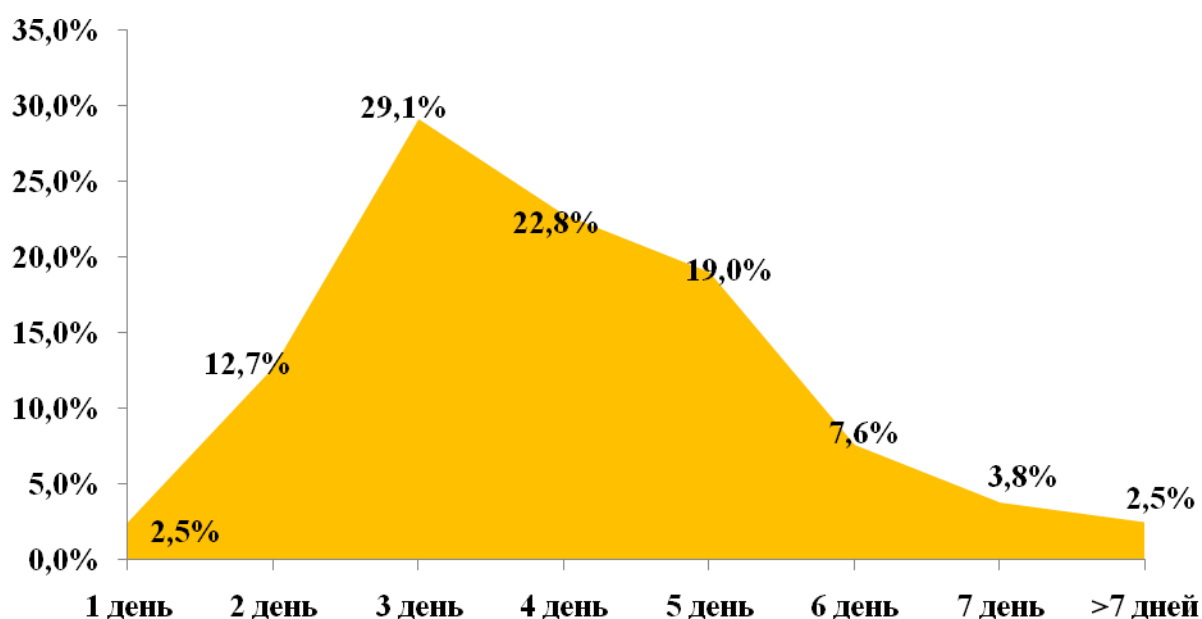


Рисунок 3.2.3.1 - Сроки поступления в стационар больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

Сравнивая спектр диагнозов при направлении и поступлении в стационар, очевидно преобладание (59,5%) диагноза корь и краснуха (10,1%) при поступлении. Гипердиагностика кори и краснухи при поступлении среди больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» связана с большей настороженностью медицинского персонала в период эпидемического неблагополучия по кори к кореподобным заболеваниям, а также из-за трудности исключения в ранние сроки болезни диагноза кори, т.к. наличие интоксикации, катаральных явлений и сыпи является показанием для постановки диагноза «случай подозрительный на корь» (рисунок 3.2.3.2).

По тяжести состояния преобладали (59,5%) среднетяжелые формы болезни (рисунок 3.2.3.3).

Клиническая картина в группе пациентов с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» характеризовалась острым началом и течением заболевания, наличием катарального и интоксикационного синдромов, а также высыпаниями на коже.

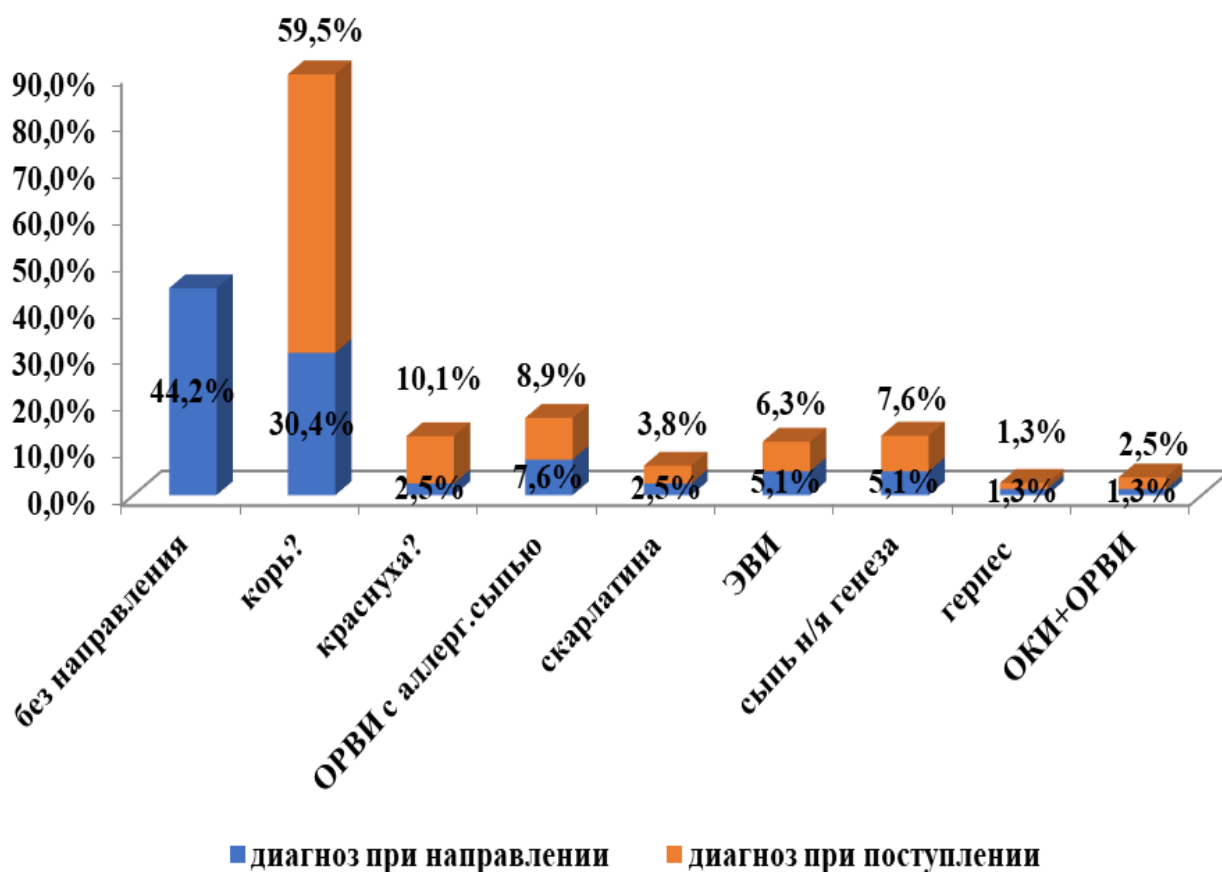


Рисунок 3.2.3.2 - Диагнозы при направлении и поступлении в стационар у больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

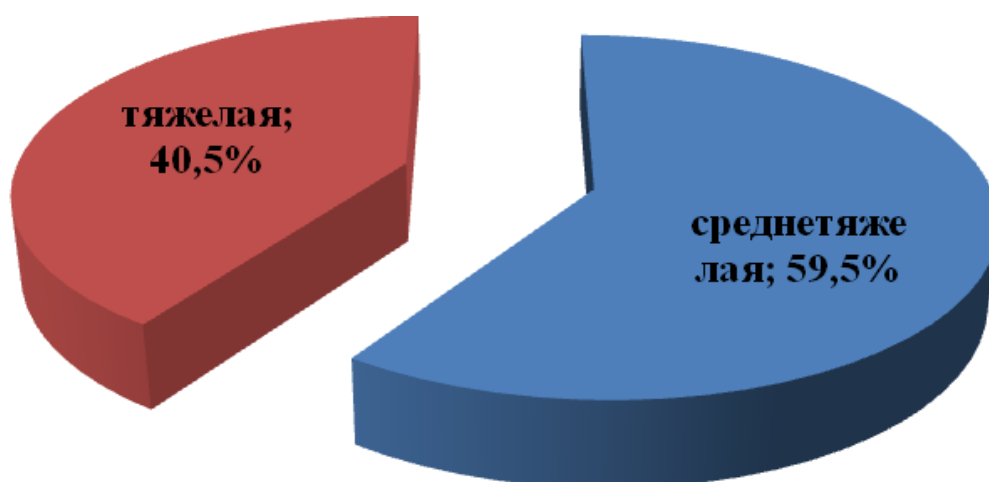


Рисунок 3.2.3.3 - Тяжесть заболевания больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

Интоксикационный синдром сопровождался высокой фебрильной лихорадкой в 59,5% случаев (рисунок 3.2.3.4). Длительность лихорадки в среднем составила $3,6 \pm 0,2$ дня, длительность интоксикации – $3,9 \pm 0,2$ дня.

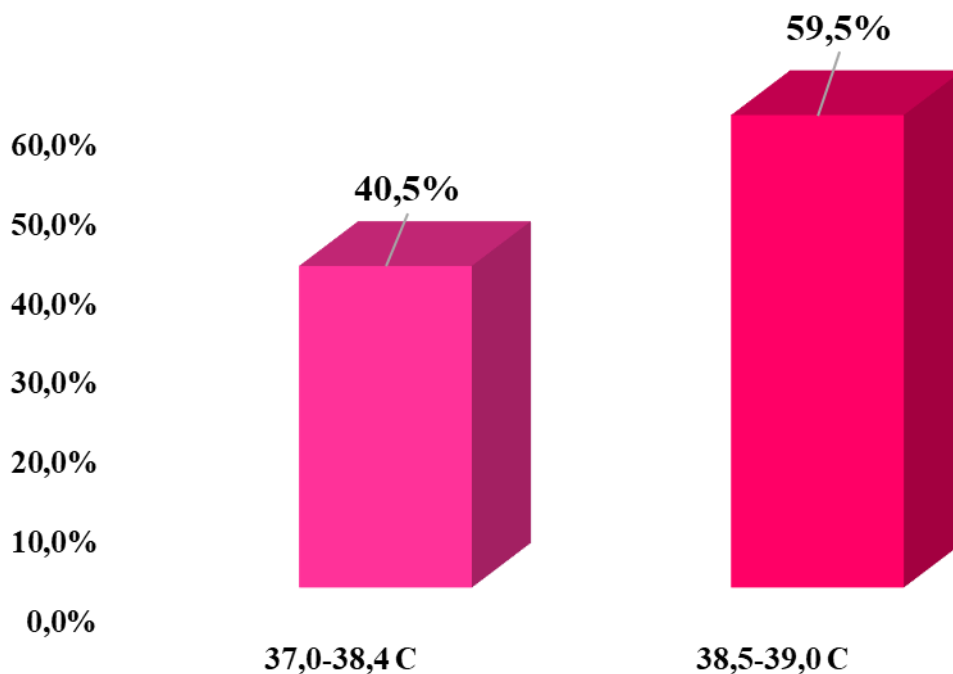


Рисунок 3.2.3.4 - Температура у больных ОРВИ с аллергической сыпью

Катаральный синдром был представлен такими симптомами (рисунок 3.2.3.5), как кашель, насморк (91,1%), умеренная гиперемия зева (86,1%), зернистость задней стенки ротоглотки (69,6%), боль в горле (5,1%). Из глазных симптомов наблюдались такие признаки, как склерит, конъюнктивит (16,5%), светобоязнь (15,2%).

Высыпания на коже появлялась в первые 3 дня болезни (69,6%), при этом чаще всего (30,4%) – это был второй день болезни (средний показатель составил $2,9 \pm 0,1$ день).



Рисунок 3.2.3.5 - Частота катаральных симптомов у больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

Данный факт был обусловлен началом лечения различными лекарственными препаратами, в том числе антибактериальными препаратами и растворами для инфузионной терапии (рисунок 3.2.3.6).

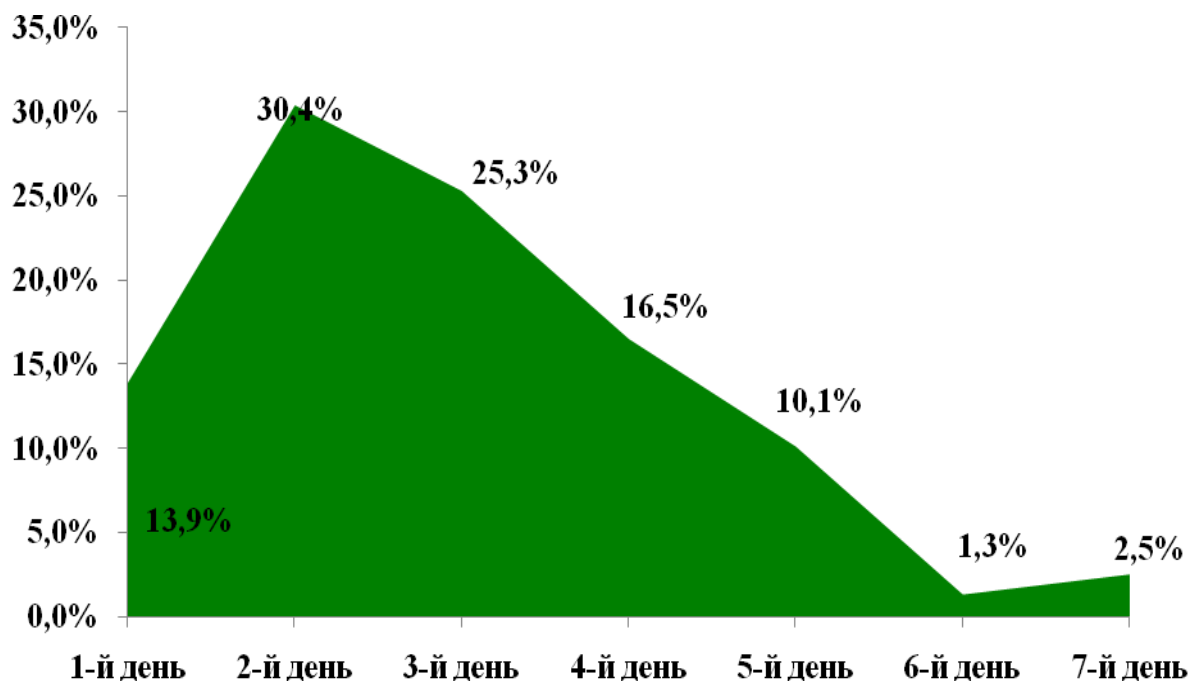


Рисунок 3.2.3.6 - Сроки появления сыпи у больных ОРВИ с аллергической сыпью

Высыпания на фоне аллергических проявлений были достаточно разнообразными (рисунок 3.2.3.7). Максимально часто (77,0%) регистрировалась пятнисто-папулезная сыпь, реже встречалась мелкопятнистая сыпь (19,0%), в 6,5% случаев также на фоне пятнисто-папулезных высыпаний наблюдались и геморрагические элементы, и 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).

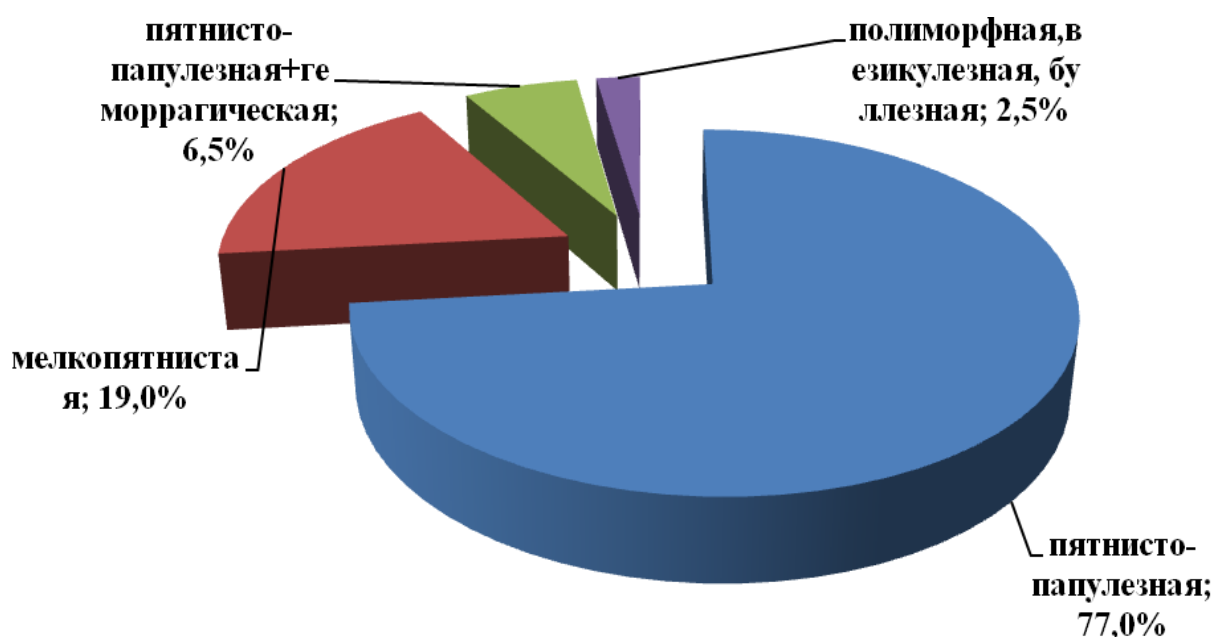


Рисунок 3.2.3.7 - Характер сыпи у детей с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

Сыпь на фоне аллергических проявлений появлялась одномоментно, быстро распространялась по всему телу (96,3%), в 3,7% случаев сгущение высыпаний было отмечено вокруг крупных суставов. В 27,3% случаев сыпь сопровождалась кожным зудом, в то же время нельзя сказать, что данная цифра отражает истинную картину клинических проявлений, т.к. 62,0% наблюдаемых нами пациентов из этой группы были представлены детьми в

возрасте до 1 года жизни, которые не могли еще предъявлять жалобы. Длительность сохранения аллергических высыпаний на коже в среднем составила $3,4 \pm 0,3$ дней, т.е. не более 4-х дней (88,8%). Исчезновение высыпаний на коже не сопровождалось пигментацией, шелушением или формированием дефектов кожных покровов (рисунок 3.2.3.8).

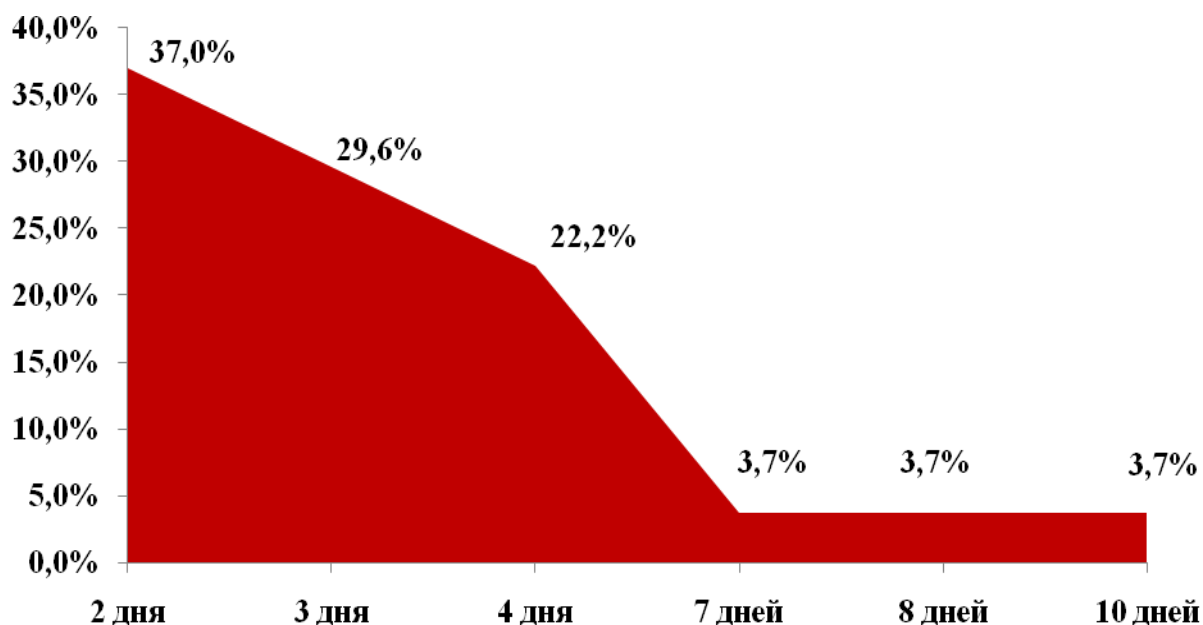


Рисунок 3.2.3.8 - Длительность сохранения высыпаний на коже у детей с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

Лабораторно было выявлено: в общем анализе крови особых изменений не было, средние показатели (гемоглобин- $122,1 \pm 1,8$, эритроциты – $3,8 \pm 0,05$, ЦП - $0,9 \pm 0,008$, лейкоциты – $8,2 \pm 0,3$, п/я- $3,0 \pm 0,2$, с/я- $33,3 \pm 2,2$, эозинофилы – $1,9 \pm 0,6$, лимфоциты – $56,8 \pm 2,2$, моноциты – $7,1 \pm 0,3$, СОЭ- $7,2 \pm 0,7$) соответствовали течению типичной вирусной инфекции. При этом показатели эозинофилов также находились в пределах нормы (табл. 3.2.3.1).

Биохимическое исследование крови больных ОРВИ с аллергической сыпью не выявило особых изменений, за исключением незначительной гипергликемии, а также умеренное повышение ($186,5 \pm 37,6$) уровня IgE.

При подозрении на развитие пневмонии проводили рентгенографию органов грудной клетки в 7,6% случаев.

Таблица 3.2.3.1 - Показатели общего и биохимического анализа крови у больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

Показатели общего анализа крови	При поступлении M±m (min-max)	При выписке M±m (min-max)	P
Гемоглобин (г/л)	122,1±1,8 69-159	118,7±7,5 105-131	P<0,05
Эритроциты (x10 ¹² кл/л)	3,9±0,05 2,5-4,9	3,6±0,1 3,3-3,9	P<0,05
ЦП	0,9±0,008 0,6-1,1	0,9±0,03 0,9-1,0	P>0,05
Лейкоциты (x10 ⁹ кл/л)	8,3±0,3 2,5-18,2	6,7±0,9 5,3-8,5	P>0,05
П/я (%)	3,0±0,2 1-10	3,7±1,6 2-7	P>0,05
С/я (%)	33,4±2,2 6,0-80,0	38,0±7,5 23-47	P>0,05
Лимфоциты (%)	56,9±2,2 11,0-83,0	49,5±8,0 38-65	P>0,05
Моноциты (%)	7,1±0,3 1,2-13,0	9,3±1,6 6-11	P>0,05
Эозинофилы (%)	1,9±0,6 0-5	-	-
СОЭ (мм/ч)	7,2±0,7 2-40	12,3±3,3 8-19	P>0,05
Тромбоциты (x10 ⁹ кл/л)	219,9±17,0 99,0-403,0	-	-
ПТИ (%)	92,5±2,45 90,0-94,9	-	-
Мочевина (ммоль/л)	2,9±0,00001 2,9-2,91	-	-
Остаточный азот (ммоль/л)	9,0±0,00001 9,0-9,1	-	-
Креатинин (ммоль/л)	59,8±13,8 46,0-73,6	-	-
Сахар крови (ммоль/л)	6,3±0,2 6,0-6,5	-	-
СРБ (мг/л)	3,5±2,5 1-6	-	-

Сроки пребывания в стационаре инфекционной больницы в среднем составили $3,2 \pm 0,1$ койко-дней (рисунок 3.2.3.9).

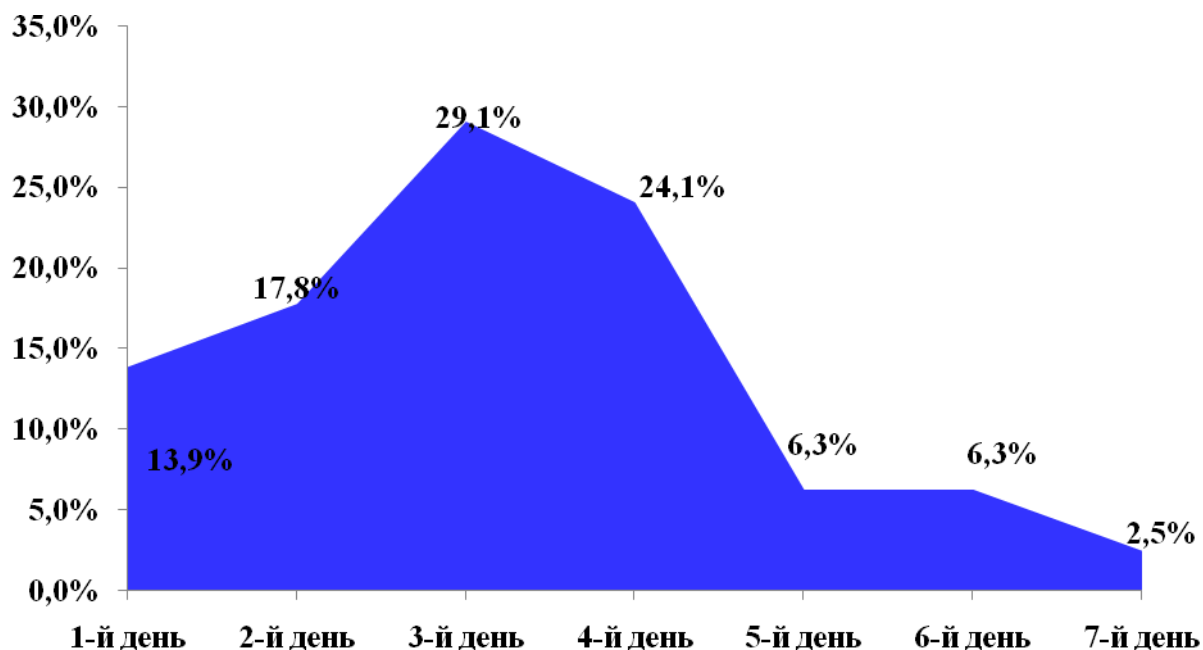


Рисунок 3.2.3.9 - Количество проведенных койко-дней у больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

Исходом заболевания в основном было выздоровление и улучшение состояния детей и подростков (95,0%). Среди больных с тяжелой формой ОРВИ с аллергической сыпью было зарегистрировано 2 случая (2,5%), где тяжесть была обусловлена развитием токсикоаллергической реакцией организма в виде синдрома Стивенса-Джонсона, поэтому они были переведены в отделение РИТ РКИБ и затем в НЦОМиД.

Редкость развития синдрома Стивенса-Джонсона у больных с ОРВИ, аллергической сыпью, тяжесть состояния и реальная угроза жизни ребенка, трудность проведения дифференциальной диагностики с кореподобными

заболеваниями продиктовала необходимость описания этого клинического случая.

СИНДРОМ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Под нашим наблюдением находился ребенок, мальчик 7 лет, который поступил на стационарное лечение в РКИБ 26.02.2018 года. Ребенок городской, школьник, поступает на 3-й день болезни без направления. Диагноз при поступлении: «ОРВИ, средней тяжести. Сыпь неясного генеза. Сопутствующий диагноз: Геморрагический васкулит в стадии ремиссии».

Синдром Стивенса-Джонсона — это острое буллезное поражение слизистых и кожи аллергической природы. Протекает на фоне тяжелого состояния, обусловленного течением основного заболевания, часто с вовлечением слизистой полости рта, глаз и мочеполовых органов.

Ребенок с 26 по 28 февраля находился в инфекционном отделении РКИБ, 28 февраля по тяжести состояния переводится в РИТ, где находился на интенсивной терапии до 6 марта 2018 года, после чего был переведен в отделение реанимации НЦОМид под наблюдение врачей-аллергологов и реаниматологов.

Из анамнеза установлено, что ребенок находился на стационарном лечении в городской детской клинической больнице скорой медицинской помощи с 24 по 25 февраля 2018 года с диагнозом: «Геморрагический васкулит, смешанная форма, острое течение». Тогда отмечались обильные геморрагические высыпания на верхних и нижних конечностях, с концентрацией сыпи вокруг крупных суставов. В лечении ребенок получал курантил, гепарин, преднизолон длительным курсом. В анамнезе жизни: ребенок от 6-й беременности, 4-х родов, рос и развивался в соответствии с возрастом, привит полностью по календарю, состоит на учете у гематолога по поводу геморрагического васкулита. 26 февраля поступает в РКИБ с жалобами на повышение температуры тела до 40,0⁰С, слабость, появление

высыпаний на коже, кожный зуд. Во время первичного осмотра у ребенка на коже наблюдалась необильная пятнисто-папулезная сыпь по всему телу, зуд (рисунок 3.2.3.10). Врачом приемного отделения был выставлен диагноз «ОРВИ, сыпь неясного генеза», сопутствующая патология: геморрагический васкулит в стадии ремиссии. Ребенку в плане лечения назначается диазолин, дексаметазон, инфузионная терапия с целью дезинтоксикации.



Рисунок 3.2.3.10 - Высыпания на коже в первый день поступления в стационар

Во время осмотра лечащим врачом в отделении РКИБ 27 февраля сыпь на коже описывается как везикулезная, местами геморрагического характера, зуд (рисунок 3.2.3.11).

В РКИБ в отделении из-за наличия везикулезных высыпаний дифференцируют с диагнозом «Герпетическая инфекция, генерализованная, тяжелая форма», в лечении подключается завиракс, генферон свечи.



Рисунок 3.2.3.11 - Высыпания на коже на второй день поступления в стационар

В течение дня состояние ребенка ухудшилось, нарастили симптомы интоксикации, сыпь стала обильной, везикулезной, сливного характера, появились буллы на коже и слизистых, местами наблюдались геморрагические высыпания (рисунок 3.2.3.12) и был выставлен диагноз «Синдром Стивенса-Джонсона?», хотя не исключали вероятность синдрома Лайелла.

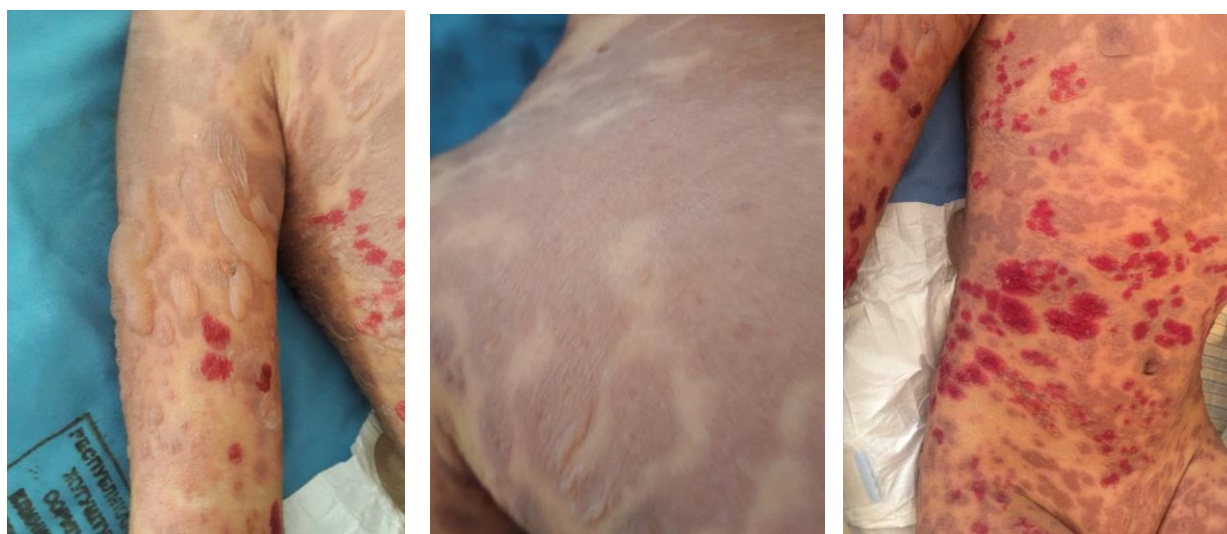


Рисунок 3.2.3.12 - Высыпания на коже на третий день поступления в стационар

После консультации врачом дерматологом 28 февраля ребенок по тяжести состояния переводится в РИТ РКИБ для продолжения обследования и лечения. При обследовании от 28.02.2018: ПКТ - 0,1, ПТИ - 94,9%, протромбиновое время – 19”, общий белок - 54 г/л, альбумин - 28,7 г/л, мочевины - 4,6 мкм/л, остаточный азот - 16,6 мкм/л, креатинин - 85,3 мкм/л, общий билирубин - 7,8, непрямого билирубин - 7,8, АСТ - 0,12, АЛТ - 0,16, сахар - 4,7 мкм/л, тимоловая проба - 3,7 ед, кальций - 1,9 мкм/л, ОАК гемоглобин - 115 г/л, эритроциты – $3,4 \times 10^{12}/л$, ЦП - 1,0, тромбоциты - $285 \times 10^9/л$, лейкоциты – $3,3 \times 10^9/л$, п/я – 4,0%, с/я – 67,0%, лимфоциты – 25,0%, моноциты 4,0%, СОЭ - 7 мм/ч; копрограмма – мышечные волокна+, жир нейтральный++, жирные кислоты+; ОАМ – без особенностей.

От 1.03.2018 ОАК – гемоглобин - 120 г/л, эритроциты – $3,5 \times 10^{12}/л$, ЦП - 1,02, Ht - 36,0%, тромбоциты – $140 \times 10^9/л$, лейкоциты – $6,5 \times 10^9/л$, п/я – 8,0%, с/я – 60,0%, лимфоциты – 30,0%, моноциты – 2,0%, СОЭ - 7 мм/ч. Интенсивная терапия проводилась до 1 марта и после решения консилиума (детские инфекционисты, аллергологи, дерматологи, врачи РИТ) ребенок был переведен в РИТ НЦОМид (рисунок 3.2.3.13).



Рисунок 3.2.3.13 - Высыпания на коже в поздние сроки, НЦОМид

Катамнез этого больного позволил выяснить, что исход заболевания после перевода в НЦОМид был благоприятным, ребенок в состоянии улучшения был выписан домой под наблюдение участкового врача и аллерголога.

Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 20 детей, из них – 12 дети до 1 года жизни, поступивших на стационарное лечение в РКИБ в 2018 год с кореподобными высыпаниями на коже. У этих детей в 75,0% случаев было подозрение на корь; 15,0% - ОРВИ с аллергической сыпью; 5,0% - энтеровирусной инфекцией и у 5,0% - инфекционный мононуклеоз.

Так как пациенты с легкой формой заболевания, сопровождающегося кореподобными высыпаниями, находились на стационарном лечении не продолжительное время ($3,6 \pm 0,2$ дней) по причине исчезновения сыпи до 3-го дня и слабо выраженных симптомов интоксикации, они не были обследованы на корь и краснуху методом ИФА и были выписаны на 3-4-й день пребывания в стационаре с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» (по протоколу забор крови должен осуществляться на 5-е сутки от момента появления сыпи).

Все 20 детей ретроспективно были обследованы методом ИФА крови на IgM к краснухе. У каждого второго (50%) пациента подтвердилась лабораторно краснуха (диагностический титр 1:200).

Эти данные свидетельствуют о гиподиагностике краснухи в эпидемический период кори и отсутствии достоверной регистрации этой инфекционной патологии у детей (рисунок 3.2.3.14).

Интересно отметить, что среди наблюдаемых 20 детей у 30,0% в анамнезе, со слов мамы, была проведена вакцинация КПК, что вызывает сомнение, т.к. у каждого второго удалось лабораторно подтвердить краснуху.

В то же время отсутствовала настороженность по поводу возможности течения краснухи, при которой высыпания на коже появляются

одномоментно, сохраняются кратковременно, исчезают без пигментации на фоне слабой интоксикации.

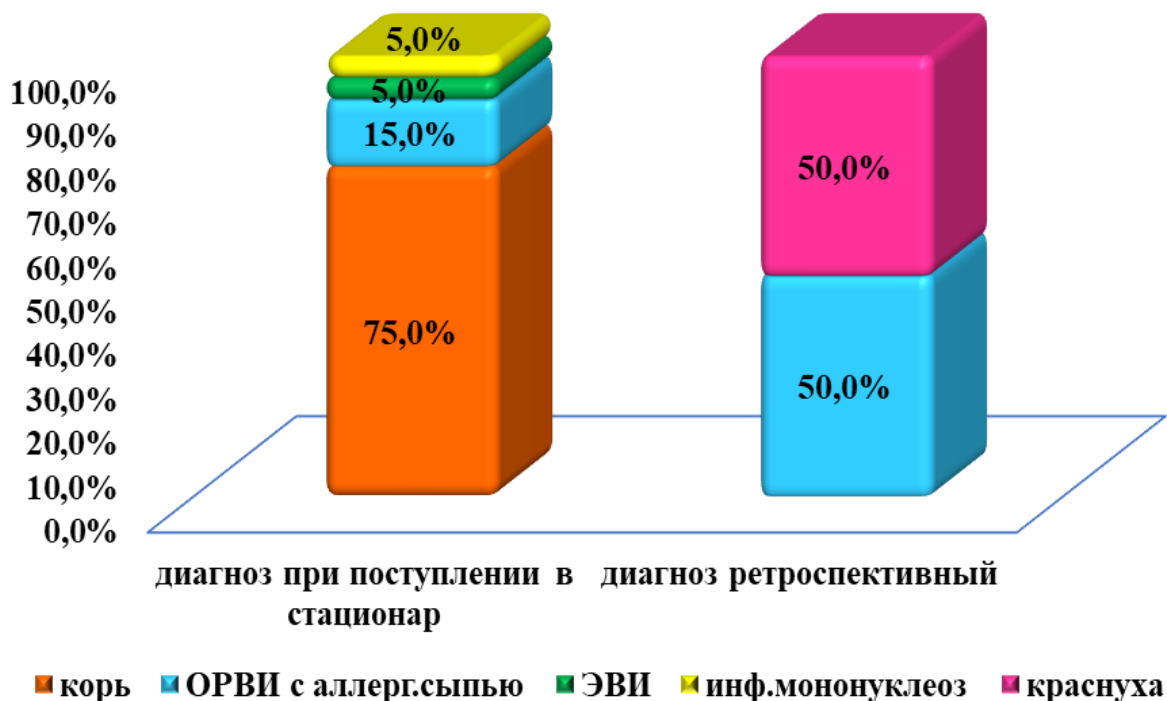


Рисунок 3.2.3.14 - Структура диагнозов больных детей с кореподобной экзантемой при поступлении в РКИБ и после получения результатов ретроспективного исследования крови

Нами был проведен ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических показателей в представленной группе (20 человек) у больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» и диагнозом «краснуха». Статистически значимых различий течения болезни в этих двух группах не выявлены, кроме наличия специфического лимфаденита (затылочные и заднешейные лимфатические узлы) у детей с краснухой и более раннего поступления детей с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью». У двух детей из 10 с лабораторно подтвержденной краснухой состояние оценивалось как тяжелое из-за развития токсикодермии и присоединения бактериальной инфекции (пневмония, фолликулярная

ангина). В основном, течение краснухи сопровождалось субфебрильной лихорадкой, в то время как в единичных случаях у больных с ОРВИ и аллергической сыпью лихорадка достигала высоких цифр (табл. 3.2.3.3).

Таблица 3.2.3.3 - Сравнительная характеристика клинико-эпидемиологических показателей у больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» и «краснуха»

Показатели	ОРВИ с аллергической сыпью (n=10) M±m	Краснуха (n=10) M±m	P
Возраст до 1 года (месяцы)	6,6±0,7	8,4±1,2	P>0,05
День болезни при поступлении в стационар (дни)	3,7±0,6	4,8±0,7	P<0,05
Койко-дни (дни)	3,6±0,2	3,8±0,8	P>0,05
Длительность лихорадки (дни)	3,0±0,3	3,4±0,7	P>0,05
Реакция регионарных лимфатических узлов (%)	10,0	50,0	P<0,05
День появления сыпи (дни)	3,4±0,3	3,7±0,5	P>0,05
Длительность сохранения высыпаний (дни)	3,5±0,5	3,0±0,6	P>0,05

Сроки появления высыпаний на коже не выявили статистически значимых различий. При краснухе сыпь на коже была мелкой, пятнисто-папулезной в 50,0% случаев, пятнистой – 40,0%, и в 10,0% случаев высыпания сначала имели мелкоточечный характер, а затем становились пятнисто-папулезными. На фоне ОРВИ с аллергической сыпью у 90,0%

пациентов сыпь имела пятнисто-папулезный характер, и лишь в 10,0% случаев была мелкопятнистой.

С диагнозом краснуха полное выздоровление отмечено у 90,0% больных детей в то время, как на фоне ОРВИ 30,0% детей были выписаны из стационара с улучшением общего состояния.

Вероятность большей частоты краснухи среди лабораторно необследованных детей с кореподобной сыпью подтверждает также описанный нами ранее клинический случай синдрома врожденной краснухи (СВК) у новорожденного ребенка в 2019г, наблюдаемый в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ), где была выявлена классическая триада симптомов Грегга (порок сердца, катаракта, глухота).

Таким образом, отсутствие возможности обследовать все подозрительные случаи на корь и кореподобные экзантемы лабораторно методом ИФА или ПЦР (из-за нехватки тест-систем в лечебных учреждениях) приводит к гиподиагностике и сохранению высокого риска распространения кори и кореподобных заболеваний, а также не исключается развитие такой тяжелой патологии, как СВК. Поэтому необходимо расширить доступ к диагностическим лабораторным тестам, повысить уровень охвата профилактическими прививками. В период эпидемического подъема кори отмечается повышение заболеваемости среди детей и краснухи, так как для профилактики этих двух контагиозных заболеваний применяется одна и также вакцина (КПК). Поэтому детей подозрительных на корь необходимо одновременно обследовать также и на краснуху.

3.2.4. Клинико-лабораторная характеристика парвовирусной инфекции В-19

Большинство (65,2%) пациентов с парвовирусной инфекцией В-19 поступали в РКИБ самостоятельно, без направления, на $4,8 \pm 0,7$ день болезни из-за симптомов интоксикации и наличия сыпи. Следует отметить, что

больные парвовирусной инфекцией поступали в различные сроки как на первой неделе болезни, так и в более поздние сроки (рисунок 3.2.4.1).

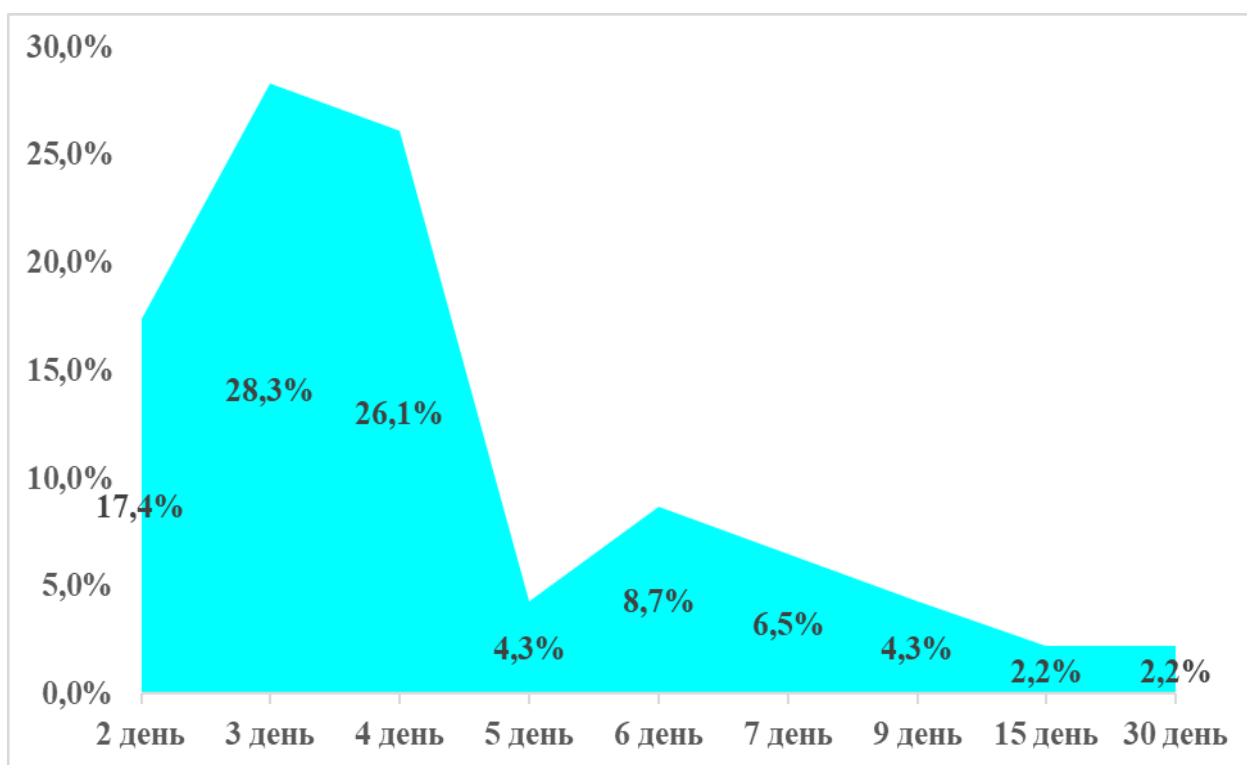


Рисунок 3.2.4.1 - Сроки поступления в стационар больных с парвовирусной инфекцией В-19

До поступления в инфекционный стационар 39,1% пациентов уже получили антибактериальную терапию амбулаторно из-за температуры и других симптомов интоксикации. Часто использовался ампициллин и его фармакологические разновидности.

На рисунке 3.2.4.2 представлена сравнительная характеристика диагноза, с которым пациенты были направлены в стационар и диагноза, выставленного больному при поступлении в РКИБ. Как видно на диаграмме, при поступлении в стационар фигурировали в основном такие диагнозы как корь (34,7%), энтеровирусная инфекция (21,9%), парвовирусная инфекция В-19 (17,4%), а также ОРВИ с аллергической сыпью (13,0%). Среди направительных диагнозов встречался также такой диагноз, как рожистое

воспаление лица, который был выставлен из-за наличия специфического, патогномоничного симптома парвовирусной инфекции, симптома «пощечины» (рисунок 3.2.4.2).

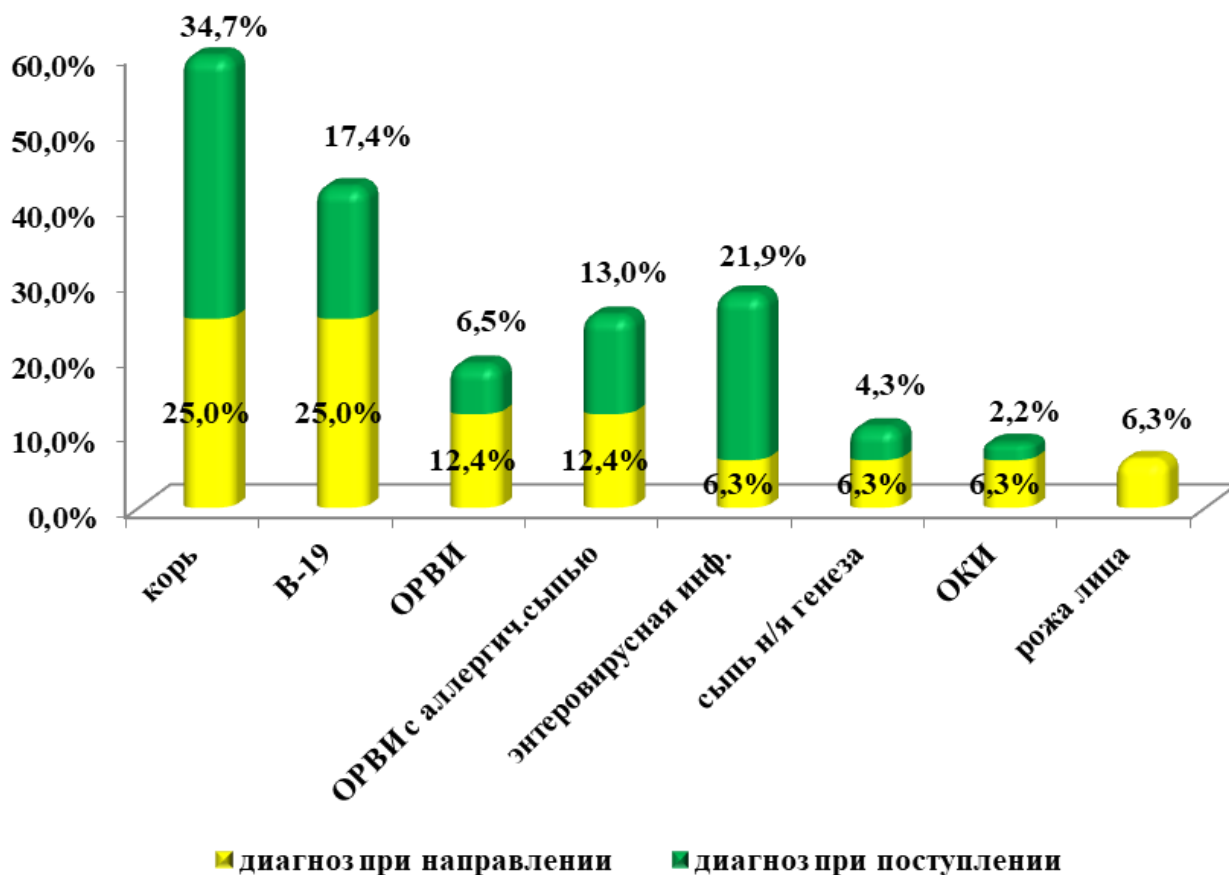


Рисунок 3.2.4.2 - Сравнительная характеристика диагноза при направлении в стационар и при поступлении

Широкий спектр выставленных нозологий как при направлении, так и при поступлении, свидетельствует о недостаточной осведомленности практических врачей о такой инфекции, как парвовирусная инфекция В-19, что диктует необходимость более тщательного проведения дифференциальной диагностики заболеваний, а также более широкого внедрения лабораторных методов уточнения этиологического диагноза, что позволит выявить вируса В-19 на ранних этапах исследования.

Начало заболевания у абсолютного большинства (95,7%) пациентов было острым с повышения температуры тела и появления катаральных симптомов. Высокая лихорадка, повышение температуры тела от 38,5⁰С до 40,0⁰С выявлено у 78,3% наблюдаемых больных, у остальных (21,7%) субфебрильная лихорадка (повышение температуры тела до 37-38,4⁰С). Длительность лихорадки в среднем составила 5,7±2,7 дней. У 6,5% детей наблюдались фебрильные судороги. Другие симптомы интоксикации, сопровождающиеся головной болью (43,5%), головокружением (13,0%) и нарушением сна (13,0%), отмечены у пациентов старше 10 лет и у взрослых. Общие симптомы интоксикации сохранялись в течение 6,6±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%). При объективном осмотре у всех пациентов зев был, в основном (89,1%), умеренно гиперемирован, в 4,3% случаев отмечалась гипертрофия миндалин 1-й степени, боль в горле (34,8%). У детей в возрасте старше 10 лет в 10,9% случаев была выявлена лимфаденопатия: увеличение подчелюстных лимфоузлов, заднешейных, затылочных, реже (4,3%) выявлена гепатоспленомегалия.

На фоне лихорадки и катаральных симптомов на 3,8±2,8 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, в то же время, 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, и у 10,9% больных сыпь на ранних этапах появления имела мелкоточечный характер, напоминала высыпания при скарлатине, в динамике сыпь приобретала пятнисто-папулезный характер и становилась «кружевной» (рисунок 3.2.4.3).

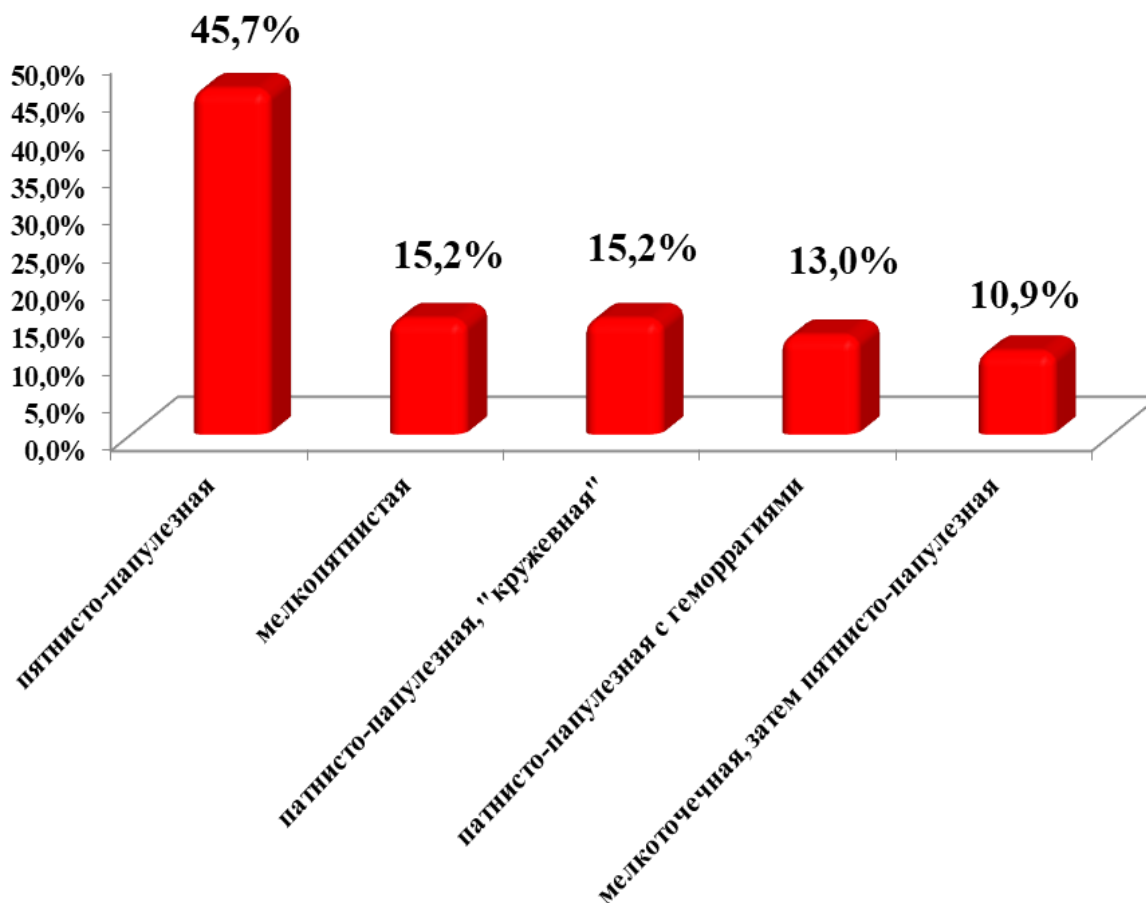


Рисунок 3.2.4.3 - Характеристика сыпи у больных с парвовирусной инфекцией (В-19)

В 17,4% случаев сыпь сопровождалась зудом. Высыпания на коже сохранялись в среднем в течение $5,3 \pm 2,5$ 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.

На фоне высыпаний регистрировались также рвота (34,9%), в течение 2-3 дней, диарея (23,9%) и боли в животе (26,1%). 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 (рис.3.2.4.4), реже в среднетяжелой (41,3%) и легкой (4,3%) форме.

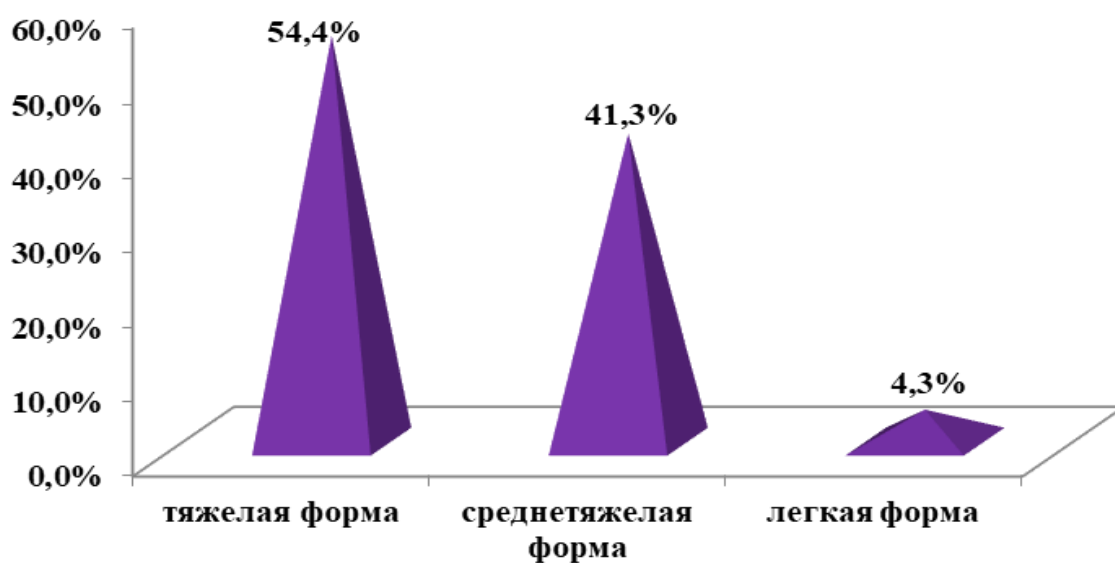


Рисунок 3.2.4.4 - Тяжесть парвовирусной инфекции В-19 у наблюдаемых больных

У каждого второго больного заболевание протекало в тяжелой форме и у каждого 4-го (рисунок 3.2.4.5) была диагностирована анемия, что было обусловлено эритрогенностью возбудителя (парвовирус В-19).

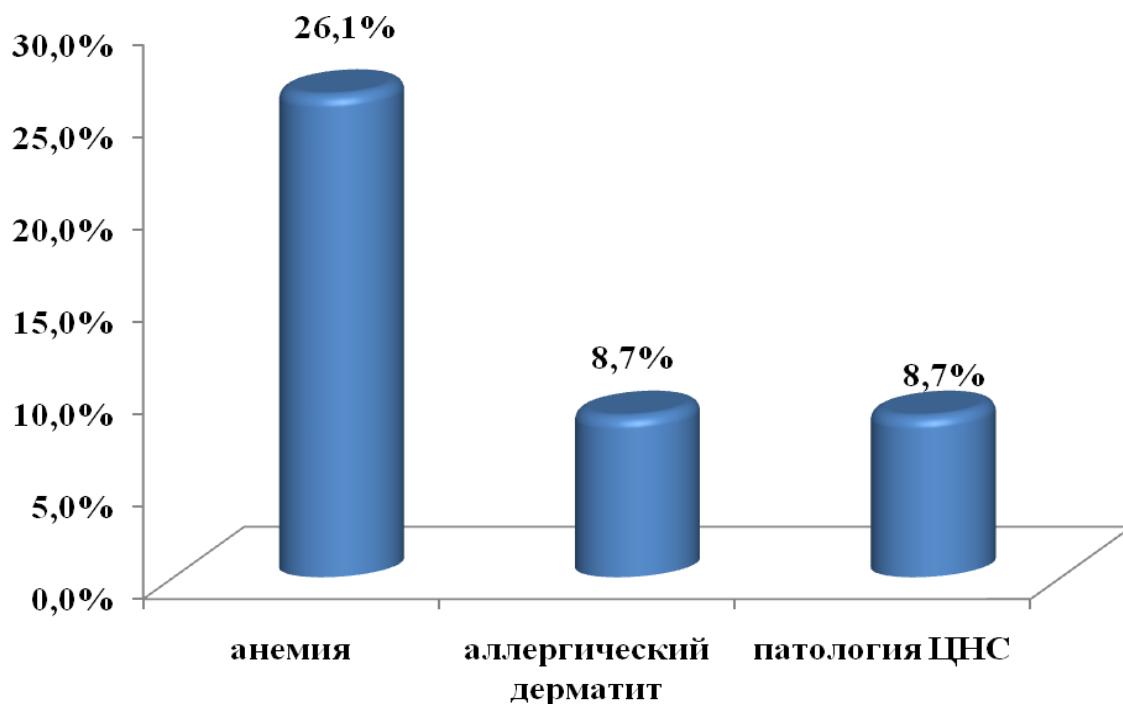


Рисунок 3.2.4.5 - Сопутствующая патология у больных с парвовирусной инфекцией В-19

Этим самым нельзя исключить гематологические кризы и развитие анемии как осложнения данной инфекции.

Тяжесть состояния больных с парвовирусной инфекцией была обусловлена течением основного заболевания, а также сопутствующей патологией (рисунок 3.2.4.5) и развитием осложнений (рисунок 3.2.4.6). 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%.

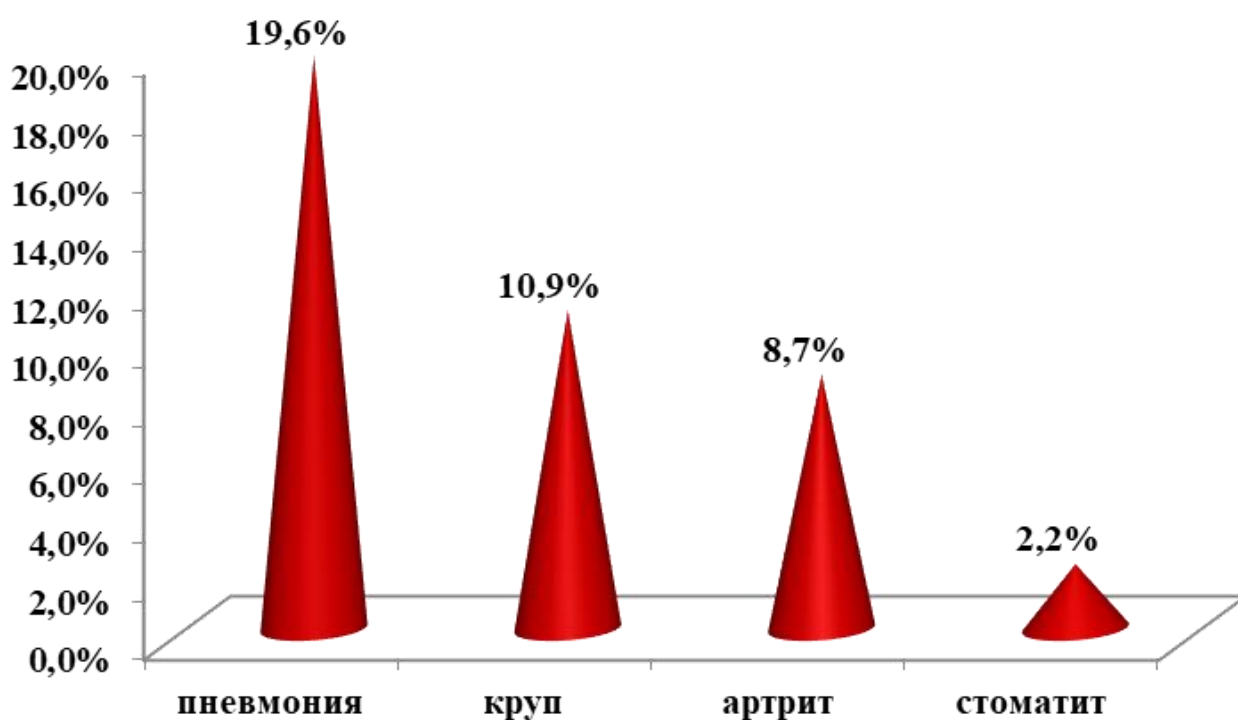


Рисунок 3.2.4.6 - Осложнения у больных с парвовирусной инфекцией В-19

В периферической крови типичные для вирусной инфекции изменения – лейкопения ($1,8-3,9 \times 10^9$) с лимфоцитозом (50-76%) выявлены только у 4,3% больных с парвовирусной инфекцией В-19. При этом, выраженная лейкопения без лимфоцитоза отмечена у 19,6% пациентов, в общей сложности, лейкопения была выявлена у 23,9% пациентов (табл. 3.2.4.1).

Таблица 3.2.4.1 - Показатели общего анализа крови у больных с парвовирусной инфекцией В-19

Показатели общего анализа крови	При поступлении M±m (min-max)	При выписке M±m (min-max)	P
Гемоглобин (г/л)	121,6±2,2 82-150	112,6±6,6 95-132	P>0,05
Эритроциты (x10 ¹² кл/л)	3,9±0,07 2,7-5,0	3,7±0,2 3,0-4,5	P>0,05
ЦП	0,9±0,01 0,8-1,0	0,8±0,02 0,8-0,9	P<0,05
Лейкоциты (x10 ⁹ кл/л)	6,7±0,6 1,8-20,1	8,1±3,4 1,6-20,9	P>0,05
П/я (%)	3,3±0,3 1-13	4,0±1,5 2-10	P>0,05
С/я (%)	52,1±2,5 18-84	42,2±4,7 30-56	P<0,05
Эозинофилы (%)	2,0±0,4 0-5	21,0±1,9 1-59	P<0,05
Лимфоциты (%)	38,4±2,4 8-76	44,0±1,9 39-48	P<0,05
Моноциты (%)	5,8±0,3 2-14	4,8±1,2 1-8	P>0,05
СОЭ (мм/ч)	9,0±0,9 2-29	12,6±1,7 9-18	P<0,05
Тромбоциты (x10 ⁹ кл/л)	218,7±16,6 76,0-656,0	180,0±48,0 61,0-294,0	P>0,05
Гематокрит (%)	40,7±3,2 37,5-44,0	-	

Воспалительный характер крови – лейкоцитоз (9,8-20,1 x 10⁹) с нейтрофиллезом (п/я 12-13; с/я 47-84) выявлен у 2,2% больных. Выраженный лейкоцитоз в общей сложности был выявлен у 15,2% больных, что возможно, свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции. Следует

отметить, что анемия (гемоглобин 82-109 г/л), связанная с ингибирующим влиянием парвовируса на красные клетки крови, выявлена в 26,1% случаев, т.е. у каждого 4-го больного. Выявление у этих же больных лейкопении подтверждает угнетающее влияние парвовируса на все ростки крови.

По показаниям проводились биохимические исследования крови, которые не выявили достоверных ($P>0,05$) изменений (табл. 3.2.4.2).

Таблица 3.2.4.2 - Биохимические показатели крови у больных парвовирусной инфекцией В-19

Биохимические показатели крови	При поступлении M \pm m (min-max)	При выписке M \pm m (min-max)	P
Сахар крови (ммоль/л)	4,6 \pm 0,7 3,20-5,80	5,3 \pm 0,0001 5,3-5,4	P>0,05
ПТИ (%)	97,2 \pm 0,00001 97,2-97,3	-	
ПТИ время (сек.)	18,5 \pm 0,00001 18,5-18,6	-	
Фибриноген (г/л)	400,0 \pm 0,00001 400-401	-	
Мочевина (ммоль/л)	4,4 \pm 0,8 3,00-6,90	-	
Остаточный азот (ммоль/л)	14,4 \pm 2,3 11,0-21,5	-	
Креатинин (ммоль/л)	76,3 \pm 13,8 35,0-94,0	-	
Амилаза крови (ед/л)	133,6 \pm 0,00001 133,6-133,7	-	
СРБ (мг/л)	6,0 \pm 0,00001 2,39-2,4	-	
Ca ²⁺ (ммоль/л)	2,4 \pm 0,00001 2,39-2,4	-	
Холестерин (ммоль/л)	3,3 \pm 0,00001 3,3-3,4	-	

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 клинико-эпидемиологически (рисунок 3.2.4.7). При парвовирусной инфекции доступным является метод ИФА диагностики, при котором исключаются ложно положительные результаты, что может наблюдаться при использовании ПЦР диагностики.

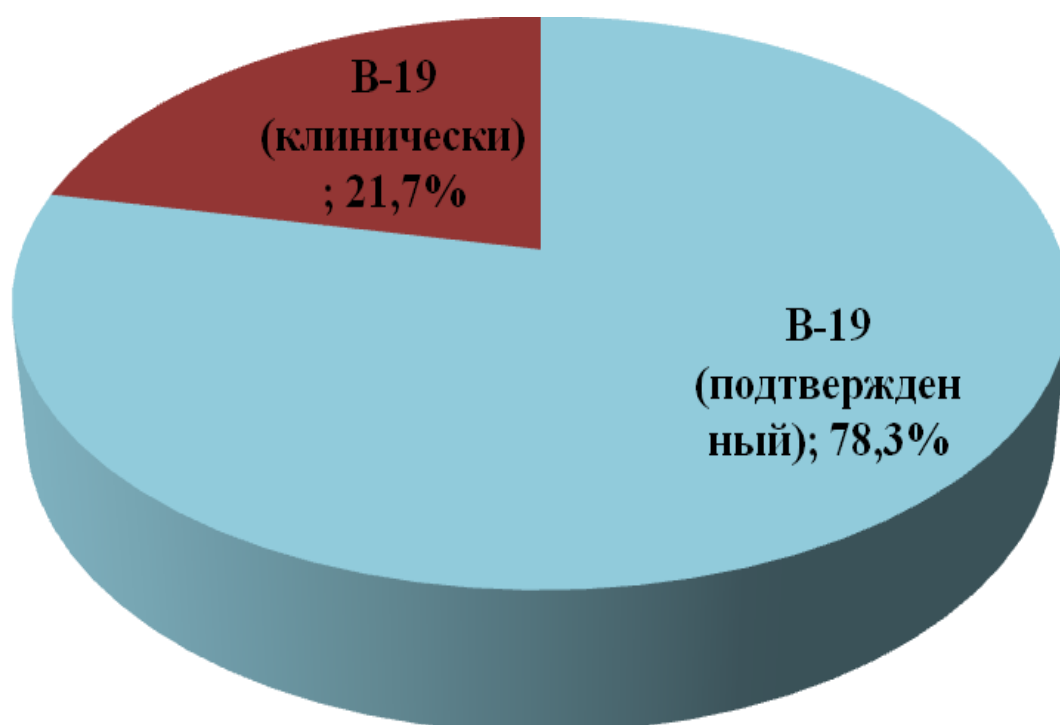


Рисунок 3.2.4.7 - Частота подтвержденного лабораторно диагноза парвовирусной инфекции В-19

Было отмечено относительно длительное пребывание больных с парвовирусной инфекцией В-19 в стационаре (рисунок 3.2.4.8), до 16 дней, но в среднем $4,8 \pm 0,4$ дня.

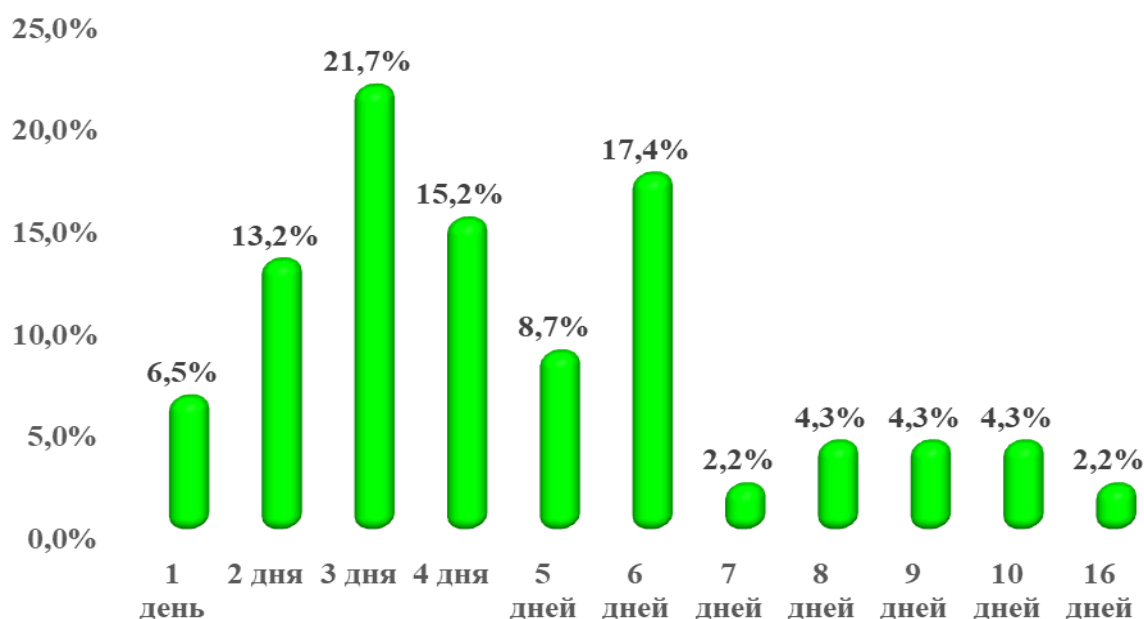


Рисунок 3.2.4.8 - Сроки пребывания в стационаре больных с парвовирусной инфекцией В-19 (койко-дни)

Поступление больных отмечалось как в ранние сроки, так и в поздние сроки болезни, длительное течение заболевания было обусловлено персистированием вируса в организме человека и тяжестью проявлений болезни.

В процессе исследования и анализа полученных данных была проведена дифференциальная диагностика между клиническими показателями кори и парвовирусной инфекции В-19 (табл. 3.2.4.3).

Сроки поступления больных корью в РКИБ в среднем составили $4,2 \pm 0,068$ дней, что соответствует началу периода высыпаний, когда родители обращались за медицинской помощью в стационар. В катаральном периоде заболевание рассматривалось как банальное ОРВИ и лечение проводилось в амбулаторных условиях.

Таблица 3.2.4.3. - Сравнительная характеристика клинических показателей у больных корью и парвовирусной инфекцией В-19

Признаки	Корь M±m (n=619)	Парвовирусная инфекция В-19 M±m (n=46)	P
1	2	3	4
День болезни при поступлении (дни)	4,2±0,068	4,8±0,7	P>0,05
Тяжесть (%)			P>0,05
тяжелая форма	62,4	54,4	P>0,05
среднетяжелая форма	37,6	41,3	P>0,05
Лихорадка (%)			P>0,05
37,0-38,4 ⁰ C	18,9	21,7	P>0,05
38,5-39,0 ⁰ C	81,1	78,3	P>0,05
Длительность лихорадки (дни)	4,6±0,1	5,7±2,7	P>0,05
Миалгия, артралгия (%)	0,7	41,3	P<0,05
Рвота (%)	24,9	34,9	P<0,05
Гепатомегалия (%)	1,2	4,3	P>0,05
Конъюнктивит (%)	98,4	19,6	P<0,05
Склерит (%)	96,6	69,6	P<0,05
Светобоязнь (%)	95,6	17,4	P<0,05
Вид высыпаний (%):			
• пятнисто-папулезная			P<0,05
• мелкопятнистая	99,4	45,7	P<0,05
• пятнисто-папулезная+геморрагическая	0,3	15,2	
	2,1	13,0	

1	2	3	4
Этапность высыпаний (%)	99,5	4,3	P<0,05
Кожный зуд (%)	1,4	17,4	P<0,05
Пигментация после исчезновения сыпи (%)	96,4	21,7	P<0,05
Шелушение кожи (%)	70,6	17,4	P<0,05
Диарея (%)	33,6	23,9	P<0,05
Лимфаденопатия (%)	3,3	10,9	P<0,05
Частота осложнений (%)	56,4	41,4	P>0,05
Койко-дни (дни)	6,4±0,12	4,8±0,4	P<0,05

Обращение в стационар с подозрением на ПВИ В-19 было в среднем позже (4,8±0,7 дней), чем при кори, так как высыпания в данном случае обычно появлялись на коже к концу первой недели заболевания, хотя достоверной разницы по сравнению с корью выявлено не было (P>0,05). Также отмечали и позднее поступление (до 16-го дня) больных с парвовирусной инфекцией, длительное течение заболевания было обусловлено персистированием вируса в организме человека.

По тяжести заболевания было отмечено преобладание тяжелых форм болезни как при кори, так и при парвовирусной инфекции В-19 (62,4%; 54,4%). При расчете шансов и рисков развития тяжелых форм болезни у детей и подростков с корью и ПВИ В-19 (табл. 3.2.4.4) были получены результаты, свидетельствующие о низкой связи между этиологией инфекционного заболевания и риском развития тяжелой формы болезни. Т.е., как при кори, так и при парвовирусной инфекции В-19 существует вероятность развития тяжелой формы заболевания.

Таблица 3.2.4.4 – Шансы и риски развития тяжелых форм болезни у детей и подростков с корью и ПВИ В-19

Влияние этиологии инфекции на тяжесть заболевания	Критерии оценки значимости развития тяжелой формы от этиологии, оценка силы связи
Шанс развития тяжелой формы болезни у больных корью	15.44
Шанс развития тяжелой формы болезни у больных ПВИ В-19	11.09
OR \pm S	1.39 \pm 0.30
граница 95% ДИ (CI)	0.76-2.54
RR \pm S	1.14 \pm 0.13
граница 95% ДИ (CI)	0.87-1.50
Критерий Хи-квадрат	1.16
Точный критерий Фишера (двусторонний)	p>0,05
Критерий ф Критерий V Крамера	0.04 (сила связи несущественная)

* OR - отношение шансов; S - стандартная ошибка; RR - относительный риск; ДИ - доверительный интервал

Как при кори, так и при парвовирусной инфекции заболевание в основном начиналось остро с выраженных симптомов интоксикации и катарального синдрома. В клинической картине наблюдаемых экзантем чаще регистрировалась фебрильная лихорадка (81,1%; 78,3%). Средняя

продолжительность лихорадки при ПВИ В-19 была дольше ($4,6 \pm 0,1$; $5,7 \pm 2,7$ дней), хотя достоверных отличий выявлено не было ($P > 0,05$).

На фоне выраженных симптомов интоксикации миалгия и артралгия чаще регистрировалась ($P < 0,05$) у больных с парвовирусной инфекцией (0,7%; 41,3%), причем, в отличие от кори, при парвовирусной инфекции поражение суставов сопровождалось отеками (8,7%).

Рвота, как проявление интоксикации у детей отмечалась также чаще при ПВИ В-19, чем при кори (24,9%; 34,9%). У пациентов на фоне выраженной интоксикации при развитии осложнений (пневмонии) была выявлена гепатомегалия (1,2%; 4,3%), увеличения селезенки зарегистрировано только при парвовирусной инфекции (4,3%), что подтверждает полиморфизм поражения данным вирусом (табл. 3.2.4.3).

Катаральный период кори, в отличие от ПВИ В-19 характеризовался яркой клиникой глазных симптомов: конъюнктивит (98,4%; 19,6%), склерит (96,6%; 69,6%), светобоязнь (95,6%; 17,4%). Помимо глазных симптомов катаральный синдром был также представлен кашлем (99,2%; 84,8%) и насморком (99,4%; 82,6%) частота развития которых не имела значимых отличий ($P > 0,05$). Симптом Филатова-Бельского-Коплика был зафиксирован только при кори в 76,9% случаев, что связано с кратковременностью данного симптома.

Характер высыпаний чаще был (99,4%; 45,7%) пятнисто-папулезным, однако при ПВИ В-19 регистрировали также мелкопятнистую сыпь (15,2%), и появление геморрагических элементов на фоне пятнисто-папулезных (13,0%). В 15,2% случаев парвовирусная инфекция сопровождалась возникновением, так называемой, «кружевной» сыпи, которая не характерна для кори (табл. 3.2.4.3). Для ПВИ В-19 также патогномичным проявлением был симптом «пощечины». Этапность высыпаний (99,5%; 4,3%), пигментация после исчезновения сыпи (96,4%; 21,7%) и шелушение кожных покровов (70,6%; 17,4%) чаще встречались при кори по сравнению с парвовирусной инфекцией ($P < 0,05$). Кожный зуд был зарегистрирован лишь

в 1,4% случаев кори (что было обусловлено развитием аллергических реакций в связи с использованием некоторых лекарственных препаратов) и 17,4% ПВИ В-19 (что не исключает сенсибилизацию организма на фоне длительного персистирования вируса).

Невыраженная лимфаденопатия регистрировалась как при кори, так и при ПВИ В-19 (3,3%;10,9%), при этом увеличение затылочных и заднешейных лимфатических узлов было больше характерно у больных с парвовирусной инфекцией В-19 ($P<0,05$). Диарея чаще ($P<0,05$) наблюдалась кори (33,6%) реже при парвовирусной инфекции (23,9%).

Частота развития осложнений со стороны респираторного тракта на фоне течения основного заболевания отмечали как у больных с корью, так и парвовирусной инфекции В-19 (56,4%; 41,4%). При расчете шансов и рисков развития осложнений у детей и подростков с корью и ПВИ В-19 (табл. 3.2.4.5) были получены результаты, свидетельствующие о низкой связи между этиологией инфекционного заболевания и риском развития осложнений.

Наиболее часто регистрировалось такое осложнение, как пневмония (41,5%; 19,6%), реже развивался вторичный круп (6,3%; 10,9%). При кори также регистрировали синдром бронхиальной обструкции у 8,0% и гнойный тонзиллит – у 0,8% больных.

Лабораторно 306 (49,4%) человек с корью были обследованы методом ИФА крови с положительным показателем на IgM и ПЦР. В 50,6% (313 человек) случаях анализ крови на корь не брали, и клинический диагноз был выставлен клинико-эпидемиологически. Для подтверждения клинического диагноза парвовирусной инфекции В-19 был использован метод ИФА крови, который был положительным в 78,3% случаев, у 21,7% пациентов диагноз ПВИ В-19 был выставлен клинико-эпидемиологически, по контакту с лабораторно выявленным пациентом.

Таблица 3.2.4.5. – Шансы и риски развития осложнений у детей и подростков с корью и ПВИ В-19

Влияние этиологии инфекции на развитие осложнений	Критерии оценки значимости развития осложнений от этиологии, оценка силы связи
Шанс развития осложнений у больных корью	18.36
Шанс развития осложнений у больных ПВИ В-19	10.0
OR \pm S	1.83 \pm 0.31
граница 95% ДИ (CI)	1.00-3.37
RR \pm S	1.36 \pm 0.17
граница 95% ДИ (CI)	0.96-1.94
Критерий Хи-квадрат	3.93
Точный критерий Фишера (двусторонний)	P>0,05
Критерий ϕ Критерий V Крамера	0.07 (сила связи незначительная)

* OR - отношение шансов; S - стандартная ошибка; RR - относительный риск; ДИ - доверительный интервал

В общем анализе крови при поступлении больных с корью и ПВИ В-19 показатели были характерны для вирусных инфекций, статистически значимых различий не выявлено. Однако в динамике заболевания при парвовирусной инфекции В-19 отмечались низкие показатели гемоглобина и нарастание эозинофилов в крови, это могло быть обусловлено длительной персистенцией возбудителя в организме, а также длительностью течения болезни, что не исключает фактор сенсibilизации организма.

Исход заболевания, в основном был выздоровление (52,4%; 32,6%) и улучшение (45,7%; 65,2%), у 4-х пациентов (0,6%) с корью был зарегистрирован неблагоприятный (летальный) исход из-за тяжести состояния и развившихся осложнений.

Среднее пребывание в стационаре было достоверно дольше ($P < 0,05$) при кори ($6,4 \pm 0,12$; $4,8 \pm 0,4$ дней), что связано в большей степени с соблюдением критериев выписки и учетом длительности заразного периода при кори.

Таким образом, корь чаще регистрировалась (82,4%) среди детей раннего возраста, у больных парвовирусной инфекцией (В-19) дети до года болели редко (8,7%), большинство (56,6%) больных составили дети и подростки в возрасте 7-19 лет. Преобладание девочек среди больных с парвовирусной инфекцией (41,7%; 58,7%) в подростковом возрасте должно вызывать настороженность, учитывая возможность вертикальной передачи ПВИ В-19 плоду. Контакт с инфекционным больным чаще выявляли при кори (46,7%; 17,4%) из-за слабой осведомленности населения об особенностях клинических проявлений парвовирусной инфекции В-19, а также возможности течения данного заболевания в стертой форме. Как при кори, так и при ПВИ В-19 преобладали тяжелые формы болезни (62,4%; 54,4%). Расчет шансов и рисков развития тяжелых форм болезни свидетельствует о низкой связи между этиологией инфекционного заболевания и риском развития тяжелой формы болезни. Для типичной кори характерна периодичность течения заболевания, для ПВИ В-19 - нет. Яркая клиника глазных симптомов больше была характерна для кори, в отличие от ПВИ В-19: конъюнктивит (98,4%; 19,6%), склерит (96,6%; 69,6%), светобоязнь (95,6%; 17,4%). Высыпания при кори и ПВИ В-19 чаще были представлены пятнисто-папулезной экзантемой (99,4%; 45,7%), однако при ПВИ В-19 регистрировали также мелкопятнистую сыпь (15,2%), геморрагическую (13,0%) и в 15,2% случаев «кружевную» сыпь. Этапность высыпаний (99,5%; 4,3%), пигментация после исчезновения сыпи (96,4%; 21,7%) и шелушение кожных покровов (70,6%; 17,4%) чаще встречались при кори по сравнению с парвовирусной инфекцией ($P < 0,05$). Миалгия и артралгия (0,7%; 41,3%), гепатомегалия (1,2%; 4,3%), как проявление выраженных симптомов интоксикации чаще регистрировалась

($P < 0,05$) у больных с парвовирусной инфекцией. Увеличение селезенки зарегистрировано только при парвовирусной инфекции (4,3%), что подтверждает полиморфизм поражения данным вирусом. Патогномичным признаком кори был симптом Филатова-Бельского-Коплика (76,9%), при ПВИ В-19 также патогномичным проявлением является симптом «пощечины». Шансы и риски развития осложнений у детей и подростков с корью и ПВИ В-19 показали низкую связь между этиологией инфекционного заболевания и риском развития осложнений. В период элиминации кори каждый случай подозрительный на корь должен быть лабораторно подтвержден. Разнообразие клинических проявлений парвовирусной инфекции В-19, вызывает сложности в проведении дифференциальной диагностики и диктует необходимость широкого внедрения лабораторных методов, способных выявить вирус В-19 на ранних этапах исследования.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что без лабораторной диагностики трудно дифференцировать парвовирусную инфекцию с корью, а также риск развития тяжелых форм болезни и осложнений у больных зависит от этиологического фактора. Ранняя диагностика парвовирусной инфекции позволит своевременно адаптировать лечение для снижения риска развития тяжелых и осложненных форм болезни.

ПАРВОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В-19 (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Девочка в возрасте 11 лет 10 месяцев поступила в Республиканскую клиническую инфекционную больницу 1 мая 2019 года. Поступала без направления (самообращение) на 5-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела до $41,0^{\circ}\text{C}$, зуд и гнойные выделения из глаз, боль в горле, высыпания по всему телу. Заболевание началось остро. Дома мать занималась самолечением. Ребенок получал парацетамол, ацикловир, антигриппин в таблетках. На 2-й день болезни по всему телу, одномоментно

появились пятнисто-папулезные высыпания, на 4-й день болезни присоединился гнойный конъюнктивит, склерит, после чего родители обратились к врачу.

При поступлении в анамнезе установлено, что ребенок от 1-й беременности и родов, беременность у мамы протекала без осложнений, роды в срок, самостоятельные. Прививки получала в срок. Посещала школу, в эпидемиологическом анамнезе не исключается контакт с больным, у которого были проявления ОРИ.

При поступлении температура 37,6⁰С, рост 145 см, вес 30 кг., состояние средней тяжести за счет умеренных симптомов интоксикации. По всему телу отмечалась обильная, пятнисто-папулезная сыпь, включая ладони и стопы. Врачами приемного отделения РКИБ был выставлен предварительный диагноз «Аденовирусная инфекция, сыпь неясного генеза».

В дальнейшем, при объективном осмотре ребенка была выявлена яркая гиперемия и отечность слизистой ротоглотки, увеличение небных миндалин (катаральный тонзиллит), мелкие пятнисто-папулезные высыпания на слизистой мягкого и твердого неба. Лихорадка до субфебрильных цифр сохранялась еще 3 дня. Высыпания на коже были «кружевные», с неровными краями, пятнисто-папулезные, фон кожи неизменен, на лице, в области щек, сыпь сливного характера – типичный симптом «пощечины» (рисунок 3.2.4.9). Отмечался слабовыраженный кожный зуд, что также говорит в пользу диагноза «парвовирусная инфекция В-19». В дальнейшем сыпь имела тенденцию к угасанию, пигментации при этом не отмечалось.



Рисунок 3.2.4.9 - Высыпания на коже лица при поступлении ребенка с парвовирусной инфекцией В-19 в стационар

Было проведено лабораторное обследование: в общем анализе крови все показатели были в пределах возрастной нормы (гемоглобин - 128г/л, эритроциты - $4,4 \cdot 10^9$ /л, Цп - 0,87, тромбоциты - $190 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты - $\cdot 10^9$ /л, п/я - 2,0%, с/я - 47,0%, лимфоциты - 44,0%, моноциты - 7,0%, СОЭ - 14 мм/час). Общий анализ мочи был без особенностей (цвет - светло-желтый, прозрачность - полная, удельный вес - 1020, белка нет, эпителиальные клетки - 2-3-3, лейкоциты - 5-6-6, эритроцитов нет, слизь ++). Ребенок был проконсультирован дерматологом (рисунок 3.2.4.10), заключение: «Многормфная экссудативная эритема, инфекционно-токсическая форма?», был назначен тиосульфат натрия 30,0%, диазолин, преднизолон, ацикловир. Анализ крови ИФА IgM к вирусу В-19- положительный.

Лечение проводилось симптоматическое. Проводилась парентеральная дезинтоксикация с использованием физиологического раствора 0,9% в течение 4-х дней, получала антигистаминные препараты (диазолин) в течение 6-ти дней, кальция глюконат, тиосульфат натрия в течение 4-х дней, жаропонижающие препараты. В течение одного дня использовали кортикостероиды (преднизолон) внутривенно струйно.



Рисунок 3.2.4.10 - Высыпания на коже ребенка с парвовирусной инфекцией В-19 в стационар в динамике

Была выписана 7 мая с клиническим диагнозом: «парвовирусная инфекция В-19, среднетяжелая форма», с улучшением состояния, осложнений в данном случае у ребенка не было зафиксировано. Были даны рекомендации по дальнейшему ведению пациента в амбулаторных условиях: контроль показателей крови, УЗИ внутренних органов в динамике.

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 при энтеровирусной инфекции (рисунок 3.2.5.1).

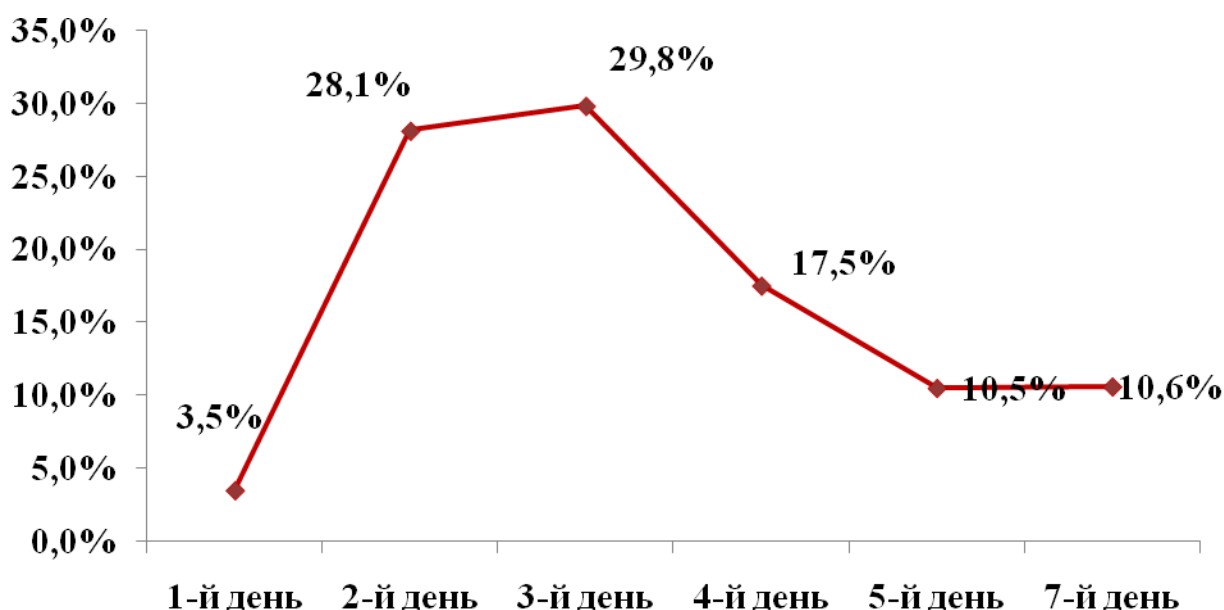


Рисунок 3.2.5.1 - Сроки поступления в стационар у больных с энтеровирусной экзантемой

Около 80,5% больных обращались в РКИБ без направления, минуя первичное звено. Диагнозы при направлении были самые разнообразные: ОРВИ, сыпь неясного генеза, скарлатина и герпетическая инфекция и лишь в 8,8% случаев - энтеровирусная инфекция. В то же время, при поступлении в стационар диагноз энтеровирусная инфекция был выставлен в 73,7% случаев, у 24,5% пациентов была заподозрена корь (рисунок 3.2.5.2). Что также подтверждает наличие определенных трудностей при проведении дифференциальной диагностики кореподобных экзантем, даже в условиях стационара. Следует отметить, что большой процент диагноза энтеровирусной инфекции при поступлении обусловлен не уровнем квалификации врачей, а свойство энтеровирусов к политропизму поражения органов и систем.

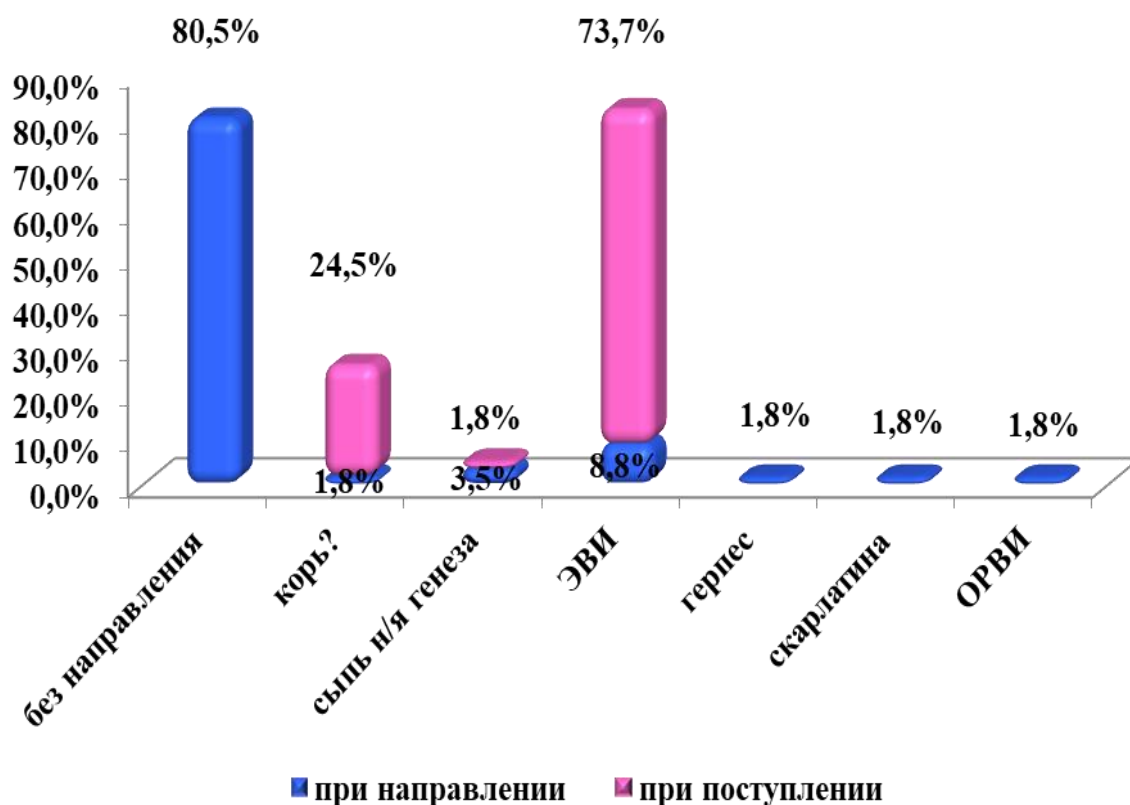


Рисунок 3.2.5.2 - Диагнозы при направлении и поступлении в стационар у больных с энтеровирусной экзантемой

У каждого 3-го больного (31,6%) с энтеровирусной экзантемой заболевание протекало в тяжелой форме (рисунок 3.2.5.3).

Тяжесть состояния при поступлении, в основном была обусловлена симптомами интоксикации, т.к. у всех пациентов с клиникой энтеровирусной экзантемы также отмечалась симптоматика энтеровирусной лихорадки. Один ребенок (1,8%) по тяжести состояния получал лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии.

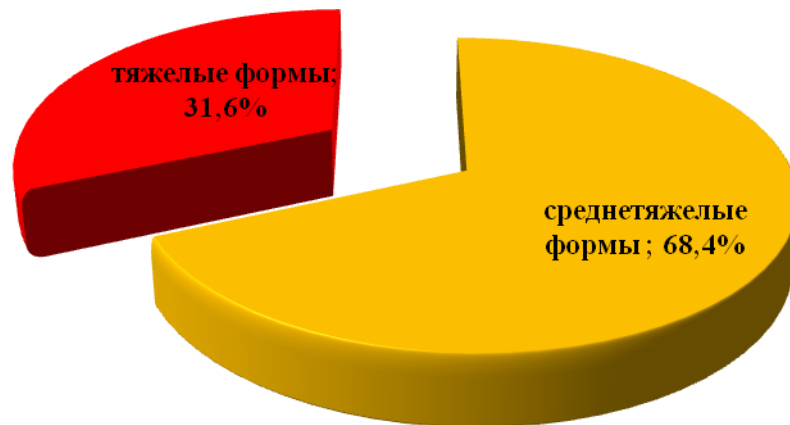


Рисунок 3.2.5.3 - Тяжесть энтеровирусной инфекции у больных детей и подростков

Повышение температуры тела до субфебрильных цифр у больных с энтеровирусной экзантемой было зарегистрировано в 40,4% случаев, в 59,6% случаев лихорадка доходила до фебрильных цифр (рисунок 3.2.5.4). Длительность лихорадки, в среднем составила $3,6 \pm 0,17$ дней, длительность интоксикации – $5,7 \pm 0,3$ дней.

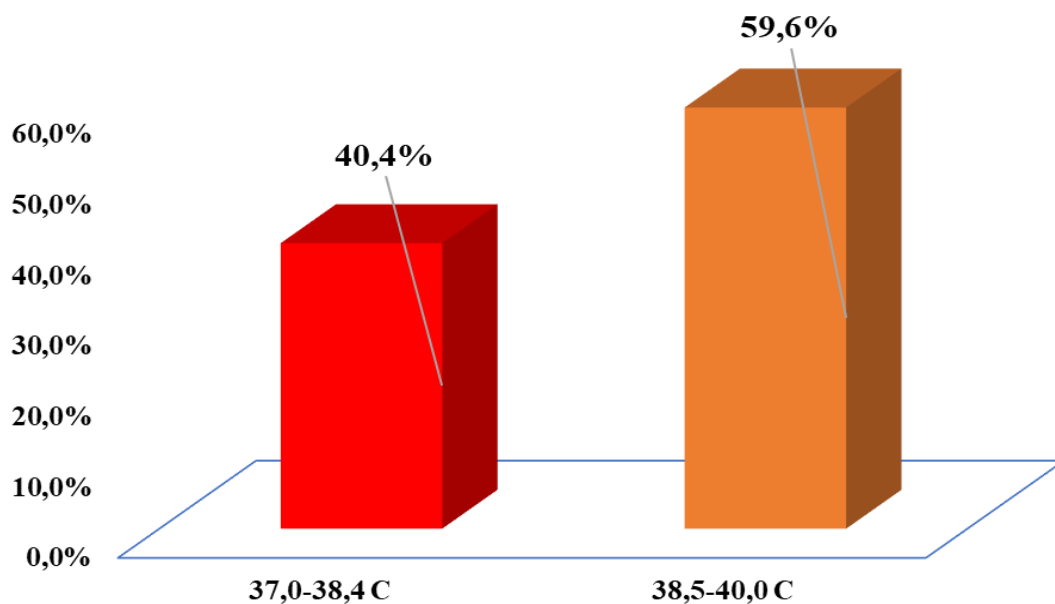


Рисунок 3.2.5.4 - Выраженность лихорадки у больных с энтеровирусной экзантемой

На тяжесть заболевания также оказывало непосредственное влияние (рисунок 3.2.5.5) наличие отягощенного преморбидного фона (анемия, аллергические проявления, патология со стороны ЦНС).

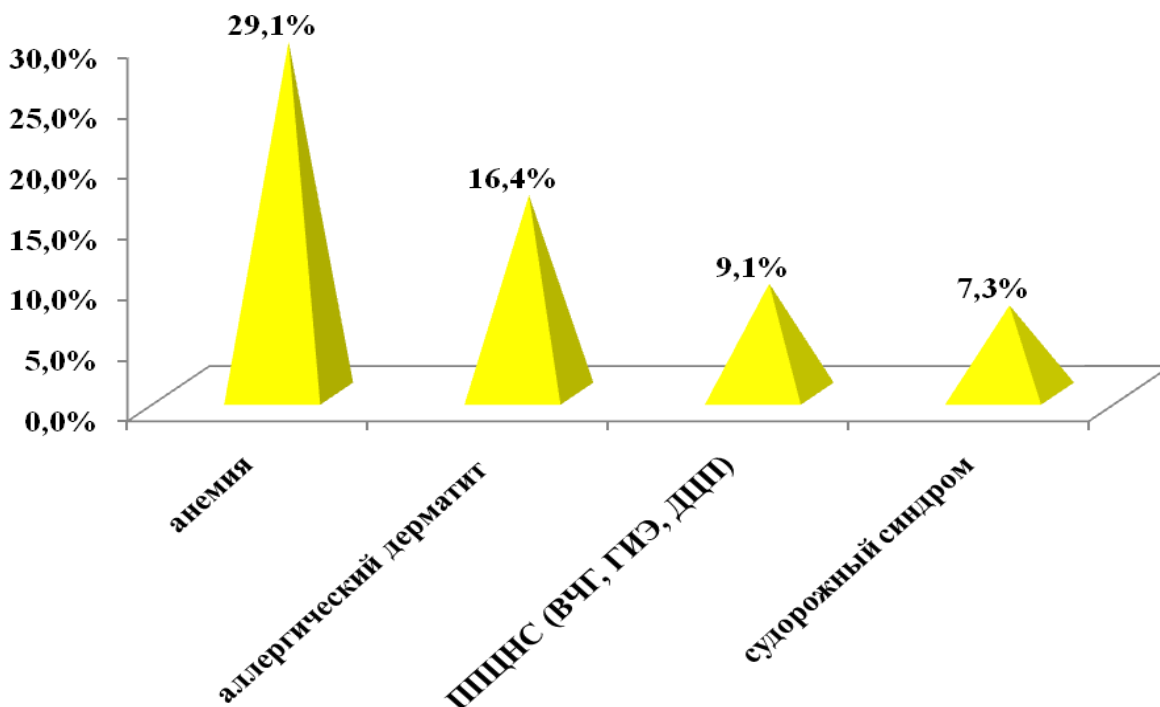


Рисунок 3.2.5.5 - Преморбидный фон у детей с энтеровирусной экзантемой

Среди других симптомов энтеровирусной экзантемы явления конъюнктивита зарегистрировано у 16,1% больных, склерита у 42,9% детей, 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%, боль в горле - 38,6%, миалгия – 7,4%, гепатомегалия – 3,6%, спленомегалия – 1,9% (рисунок 3.2.5.6). Боль в животе была зарегистрирована у 29,8% больных, в 35,7% случаев параллельно с энтеровирусной экзантемой у детей наблюдалась секреторная диарея.



Рисунок 3.2.5.6 - Основные симптомы энтеровирусной экзантемой у детей и подростков

Высыпания на коже появлялись, в основном в 1-е 3 дня (в среднем $2,5 \pm 0,1$ день) от начала заболевания (77,7%). В основном, наблюдалась пятнисто-папулезная сыпь (38,6%), также отмечались мелкопятнистые высыпания (в 36,8%) на коже, реже у детей наблюдались пятнисто-папулезные высыпания, которые сопровождалось появлением везикул (по типу «нога», «рука», «рот» - HFMD: Hand, Food and Mouth disease), а также геморрагическими элементами (рисунок 3.2.5.7).

Кожный зуд регистрировался у 9,1% пациентов. В 89,1% случаев высыпания на коже возникали одномоментно или в течение 1 суток, у 20,0% пациентов с энтеровирусной экзантемой сыпь подсыпала 2-3 дня. Сыпь сохранялась на коже, в среднем $3,6 \pm 0,1$ дней, пигментации, шелушения после исчезновения сыпи не было.

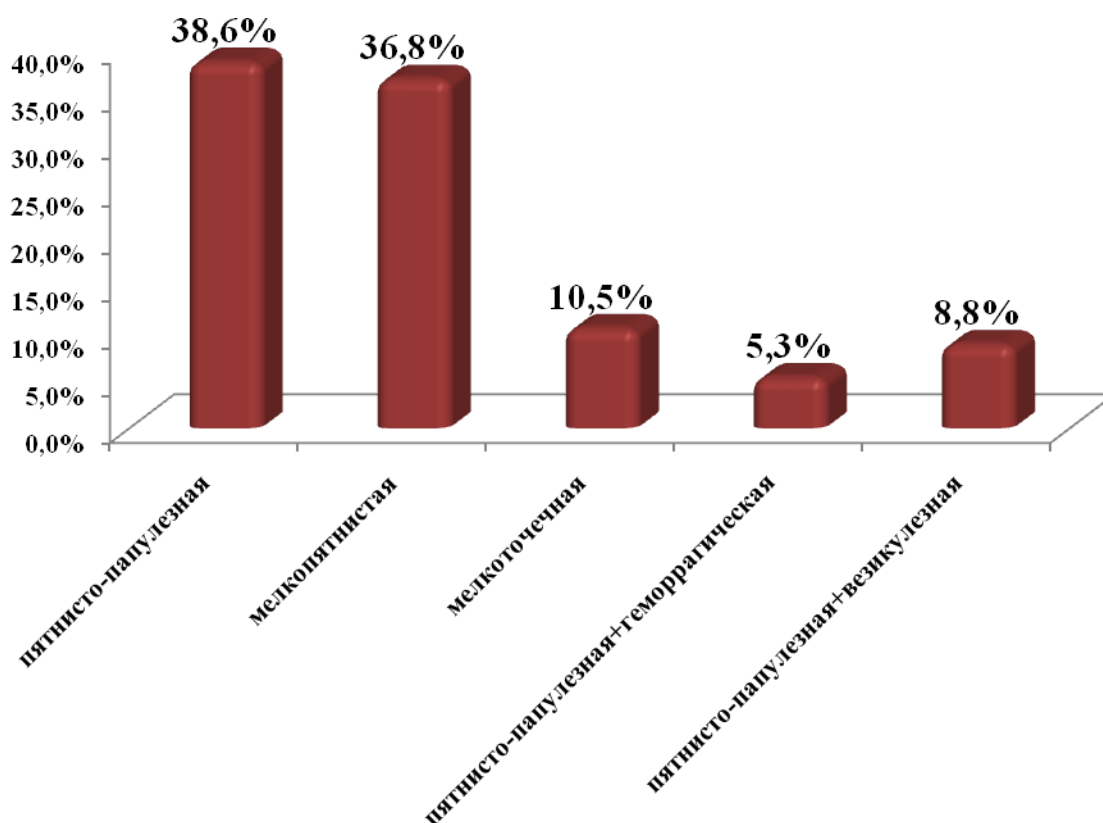


Рисунок 3.2.5.7 - Сыпь при энтеровирусной экзантеме у детей и подростков, госпитализированных в РКИБ

Частота развития осложнений на фоне течения энтеровирусной инфекции составила 32,7%. Одним из осложнений энтеровирусной инфекции у детей был круп, с явлениями дыхательной недостаточности, который отмечался в 1,8% случаев, что было связано с вирусным поражением слизистой оболочки верхних дыхательных путей. В тоже время, у 3,6% пациентов выявлены признаки синдрома бронхиальной обструкции, как поражение нижних дыхательных путей. Также у 3,7% больных детей выявлена пневмония, и у 20,0% - клиника стоматита. Это свидетельствует о том, что при энтеровирусной инфекции в воспалительный процесс вовлекаются все органы и системы, т.е. отмечался характерный для энтеровирусной инфекции полиморфизм симптомов болезни и осложнений (рисунок 3.2.5.8).

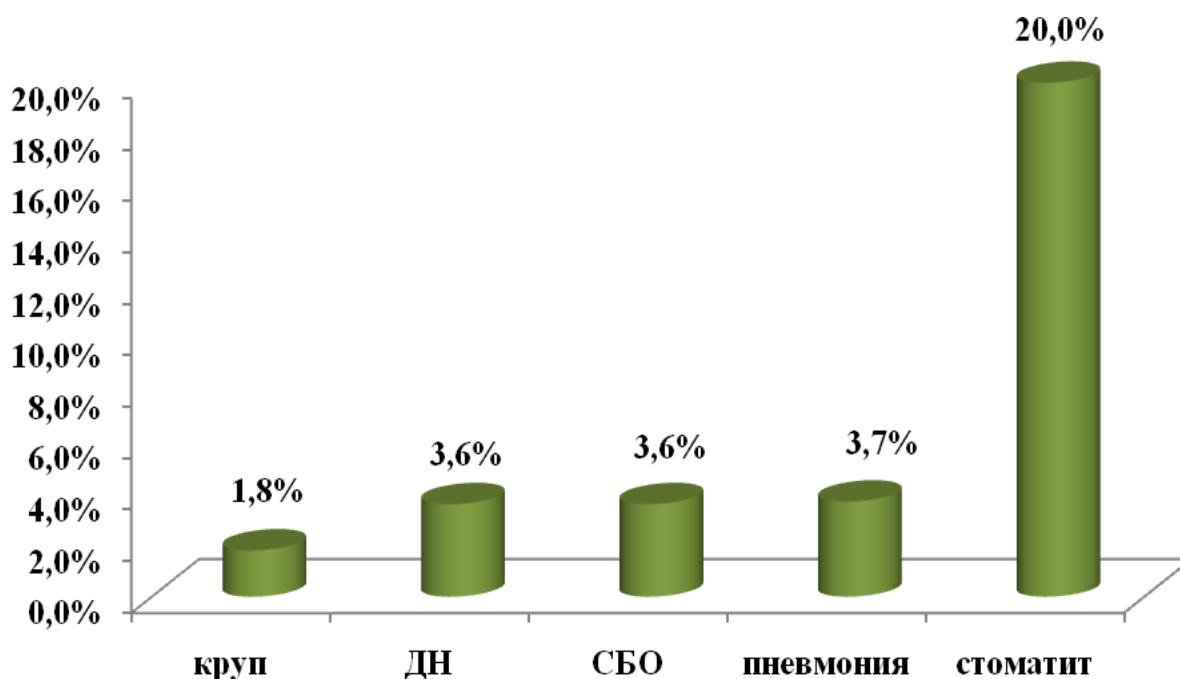


Рисунок 3.2.5.8 - Осложнения энтеровирусной инфекции у детей и подростков

При лабораторном исследовании общего анализа крови у больных с энтеровирусной экзантемой было выявлена типичная картина крови для вирусной инфекции, однако отмечена тенденция к снижению как показателей красной крови, так и лейкоцитов в динамике заболевания, без достоверной разницы (табл. 3.2.5.1).

При изучение биохимических показателей крови у больных с энтеровирусной инфекцией отмечалась гипопроteinемия (за счет альбумина), низкие показатели ПТИ, а также снижение уровня электролитов (калий, кальций). Все эти изменения обусловлены политропизмом, в частности, поражением печени, а также развитием вирусной диареи (табл. 3.2.5.2).

Таблица 3.2.5.1 - Показатели общего анализа крови у больных с энтеровирусной инфекцией

Показатели общего анализа крови	При поступлении M±m (min-max)	При выписке M±m (min-max)	P
Гемоглобин (г/л)	118,1±1,7 91-148	83,0±21,7 60-132	P>0,05
Эритроциты (x10 ¹² кл/л)	3,8±0,05 3,0-5,1	2,7±0,7 1,0-4,3	P>0,05
ЦП	0,9±0,008 0,8-1,0	0,6±0,1 0,4-0,9	P<0,05
Лейкоциты (x10 ⁹ кл/л)	8,7±0,6 2,1-29,8	6,4±2,0 2,0-14,9	P>0,05
П/я (%)	4,4±0,3 2-18	2,8±0,9 0-7	P>0,05
С/я (%)	47,2±2,5 11,0-85,0	32,7±10,1 0-62	P<0,05
Эозинофилы (%)	2,3±0,5 1-7	-	
Лимфоциты (%)	40,9±2,6 9,0-78,0	30,3±9,4 0-71	P>0,05
Моноциты (%)	7,1±0,2 2-10	5,6±1,4 0-9	P>0,05
СОЭ (мм/ч)	14,8±1,5 1-49	9,7±4,5 1-34	P>0,05
Тромбоциты (x10 ⁹ кл/л)	256,1±13,2 118-521	235,4±76,5 1-473	P>0,05

Таблица 3.2.5.2 - Показатели биохимического анализа крови у больных с энтеровирусной инфекцией

Показатели биохимического анализа крови	При поступлении M±m (min-max)	При выписке M±m (min-max)	P
Мочевина (ммоль/л)	4,1±1,3 0,0-13,9	1,1±0,0001 0,0-3,4	P<0,05
Остаточный азот (ммоль/л)	11,4±3,5 0,0-36,0	3,4±0,0001 0,0-10,2	P<0,05
Креатинин (ммоль/л)	54,8±10,6 0,0-85,0	22,7±0,0001 0,0-68,0	P<0,05
Фибриноген (г/л)	201,2±82,1 0,0-400,0	-	
Сахар крови (ммоль/л)	4,7±1,4 0,0-12,0	-	
Общий белок крови (г/л)	42,9±13,6 38,0-71,0	-	
ПТИ (%)	74,9±25,0 0,0-105,0	-	
ПТИ время (сек.)	13,5±4,5 0,0-19,0	-	
K ⁺ (ммоль/л)	3,4±0,6 0,0-5,4	-	
Na ⁺ (ммоль/л)	69,0±0,0 0,0-138,0	-	
Cl ⁻ (ммоль/л)	80,8±20,3 0,0-108,0	-	
Mg ²⁺ (ммоль/л)	0,7±0,1 0,0-0,9	-	
Ca ²⁺ (ммоль/л)	1,7±0,2 0,0-2,5	-	
СРБ (мг/л)	13,8±2,9 0-24	-	

Для уточнения диагноза кроме характерных клинико-эпидемиологических данных у 35,7% пациентов с подозрением на энтеровирусную экзантему, часто при наличии диареи использовали экспресс-тест Cer 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, в 5,2% случаев отмечался самоход после улучшения состояния (рисунок 3.2.5.9).



Рисунок 3.2.5.9 - Исход заболевания у больных энтеровирусной инфекцией детей и подростков

Был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей больных с диагнозом «корь» и «энтеровирусная экзантема». Все дети в сравниваемых группах поступили в инфекционный стационар на (4,2; 4,5) – (3,9; 4,4) день болезни и были госпитализированы в профильные

отделения. Заболевание в этих группах начиналось остро с симптомов интоксикации и катаральных явлений.

Как показано в таблице 3.2.5.3, статистически значимо чаще ($P < 0,001$) повышение температуры тела до фебрильных цифр ($38,5-39,0^{\circ}\text{C}$) и длительность лихорадки ($4,6 \pm 0,1$; $3,6 \pm 0,17$ дней), интоксикация отмечены у детей с корью ($81,1\%$; $47,4\%$), чем у детей с энтеровирусной экзантемой.

Таблица 3.2.5.3 - Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у больных корью и энтеровирусной экзантемой

Признаки	Корь M±m (n=619)	Энтеровирусная экзантема M±m (n=57)	P
Лихорадка (%)	18,9	40,4	P<0,001
$37,0-38,4^{\circ}\text{C}$	81,1	47,4	P<0,001
$38,5-39,0^{\circ}\text{C}$	-	12,2	P<0,001
$39,0-40,0^{\circ}\text{C}$			
Длительность лихорадки (дни)	$4,6 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,17$	P<0,05
Длительность интоксикации (дни)	$5,5 \pm 0,1$	$5,7 \pm 0,3$	$P > 0,05$
Миалгия, артралгия (%)	0,7	7,4	P<0,001
Рвота (%)	24,9	33,4	P<0,05
Гепатомегалия (%)	1,2	3,6	P<0,05
Конъюнктивит (%)	98,4	16,1	P<0,001
Склерит (%)	96,6	42,9	P<0,001
Светобоязнь (%)	95,6	12,5	P<0,001
Кашель (%)	99,2	71,9	P<0,05
Насморк (%)	99,4	71,9	P<0,05
Гиперемия зева (%):			
• слабая	0,5	-	-
• умеренная	86,4	45,6	P<0,05
• выраженная	13,1	54,4	P<0,001
Боль в горле (%)	3,3	38,6	P<0,001
Диарея (%)	33,6	35,7	$P > 0,05$
Лимфаденопатия (%)	3,3	5,5	$P > 0,05$
Симптом Филатова-Коплика (%)	76,9	-	

Длительность симптомов интоксикации не имела статистически значимых отличий ($P>0,05$) и в среднем составила ($5,5\pm 0,1$; $5,7\pm 0,3$ дней). Следует отметить, что такие симптомы интоксикации, как миалгия с артралгией ($0,7\%$; $7,4\%$) и рвота ($24,9\%$; $33,4\%$) статистически значимо чаще ($P<0,001$) отмечали у детей с энтеровирусной экзантемой.

Катаральный синдром (кашель ($99,2\%$; $71,9\%$), насморк ($99,4\%$; $71,9\%$)), в том числе глазные симптомы (конъюнктивит ($98,4\%$; $16,1\%$), склерит ($96,6\%$; $42,9\%$), светобоязнь ($95,6\%$; $12,5\%$)), были чаще (статистически значимо) у больных с корью.

У $76,9\%$ детей с корью обнаружен специфический симптом болезни – пятна Филатова-Бельского-Коплика. Интересно отметить, что у детей с энтеровирусной инфекцией статистически значимо ($P<0,001$) чаще регистрировали гипертрофию лимфоидной ткани задней стенки глотки и боль в горле при осмотре ($16,8\%$; $59,6\%$), а также боли в животе ($21,0\%$; $29,8\%$), что связано с тропностью вируса ко многим органам и системам, полиморфизмом клинических проявлений соответственно, а также частотой развития герпангины. У каждого третьего ребенка ($33,6\%$; $35,7\%$) в сравниваемых группах заболевание сопровождалось диареей.

У всех больных в сравниваемых группах на коже была сыпь, которая появилась на 2-3 день болезни ($3,2\pm 0,05$; $2,5\pm 0,1$) и сохранялась в течение 3-4 дней ($3,6\pm 0,05$; $3,6\pm 0,1$). У $99,5\%$ детей с корью выявлена характерная этапная пятнисто-папулезная сыпь ($99,4\%$; $38,6\%$), тогда как у пациентов с энтеровирусной инфекцией регистрировали также мелкопятнистые ($0,3\%$; $36,8\%$), пятнисто-папулезно-геморрагические ($2,1\%$; $5,3\%$), и реже ($8,8\%$) пятнисто-папулезно-везикулезные высыпания. После исчезновения сыпи пигментация кожи ($96,4\%$) и шелушение ($70,6\%$) выявлены у больных корью. Статистически значимо ($P<0,001$) чаще ($1,4\%$; $9,1\%$) кожный зуд в периоде высыпаний регистрировали у детей с энтеровирусной инфекцией, что связано с политропизмом энтеровируса и большей сенсibilизацией организма.

Корь по сравнению с энтеровирусной экзантемой чаще протекала в тяжелой форме (62,4%; 31,6%). Тяжесть заболевания была обусловлена симптомами интоксикации, выраженностью катаральных явления, а также частотой развития осложнений (56,4%; 32,7%). Был проведен расчет шансов и рисков развития тяжелых форм кори и ЭВИ, была выявлена слабая связь (табл. 3.2.5.4).

Таблица 3.2.5.4 - Шансы и риски развития тяжелых форм болезни у детей и подростков с корью и ЭВЭ

Влияние этиологии инфекции на тяжесть заболевания	Критерии оценки значимости развития тяжелой формы от этиологии, оценка силы связи
Шанс развития тяжелой формы болезни у больных корью	21.44
Шанс развития тяжелой формы болезни у больных ЭВЭ	5.97
OR _{±S}	3.58 _{±0.29}
Граница 95% ДИ (CI)	2.01-6.42
RR _{±S}	1.97 _{±0.19}
Граница 95% ДИ (CI)	1.34-2.90
Критерий Хи-квадрат	20.56
Уровень значимости	P<0,001
Критерий φ	0,17
Критерий V Крамера	(сила связи слабая)

OR -отношение шансов; S - стандартная ошибка; RR - относительный риск;
ДИ - доверительный интервал

Осложнения, в основном, были обусловлены наслоением вторичной бактериальной инфекции, что больше характерно для течения кори, в связи с развитием посткоревой анергии. Ведущее место занимала пневмония (41,5%; 3,7%), реже регистрировался вторичный круп (6,3%; 1,8%) и синдром бронхиальной обструкции (8,0%; 3,6%). У 20,0% детей с энтеровирусной инфекцией развился стоматит. Расчет шансов и рисков развития осложнений у больных с корью и ЭВИ также показал слабую связь (табл. 3.2.5.5).

Таблица 3.2.5.5 - Шансы и риски развития осложнений у детей и подростков с корью и ЭВЭ

Влияние этиологии инфекции на развитие осложнений	Критерии оценки значимости развития осложнений от этиологии, оценка силы связи
Шанс развития осложнений у больных корью	19.38
Шанс развития осложнений у больных ЭВЭ	6.92
OR _{±S} граница 95% ДИ (CI)	2.80 _{±0.29} 1.56-5.01
RR _{±S} граница 95% ДИ (CI)	1.78 _{±0.19} 1.21-2.63
Критерий Хи-квадрат	12.93
Уровень значимости	P<0,001
Критерий φ Критерий V Крамера	0.14 (сила связи слабая)

OR -отношение шансов; S - стандартная ошибка; RR - относительный риск;
ДИ - доверительный интервал

При обследовании больных корью и энтеровирусной экзантемой отмечали типичные для вирусной инфекции изменения – лейкопения с лимфоцитозом. При этом, в динамике, на фоне течения энтеровирусной инфекции, статистически значимо чаще развивалась анемия (уровень гемоглобина: $114,1 \pm 2,1$; $83,0 \pm 21,7$). В биохимических анализах крови у пациентов в сравниваемых группах показал наличие умеренного снижения уровня кальция ($1,6 \pm 0,09$; $1,7 \pm 0,2$), а также гипопроteinемия ($60,9 \pm 1,3$; $42,9 \pm 13,6$) у детей с энтеровирусной экзантемой ($P < 0,001$). Все это также обусловлено полиморфизмом клинических проявлений энтеровирусной инфекции.

Дети, больные корью статистически значимо ($P < 0,001$) дольше находились в стационаре не только по тяжести состояния ($6,4 \pm 0,12$; $4,02 \pm 0,4$ дней), а также с учетом сроков изоляции. Все дети были выписаны из стационара с клиническим улучшением.

Таким образом, следует отметить, что клинически для кори более характерным является острое начало болезни, выраженные симптомы интоксикации, сопровождающиеся фебрильной лихорадкой, выраженные катаральных явлений у абсолютного большинства пациентов, а также в 76,9% случаев наличие патогномичных пятен Филатова-Бельского-Коплика. Клиника кори характеризуется периодичным течением, этапным появлением пятнисто-папулезной сыпи (99,4%) на $3,2 \pm 0,05$ день болезни, с последующей пигментацией (96,4%) и шелушением (70,6%). Корь протекает преимущественно в тяжелой форме (62,4%; 31,6%) с развитием осложнений (56,4%; 32,7%), среди которых ведущее место занимает пневмония (41,5%; 3,7%) ($P < 0,001$).

Для энтеровирусной экзантемы также характерно острое начало болезни, но преобладала субфебрильная лихорадка, миалгия с артралгией (0,7%; 7,4%), рвота (24,9%; 33,4%), боль в горле (38,6%; 3,3%), гипертрофия лимфоидной ткани (16,8%; 59,6%), а также боль в животе (21,0%; 29,8%), что связано с полиморфизмом клинических проявлений. Сыпь при

энтеровирусной инфекции появлялась на $2,5 \pm 0,1$ день болезни одновременно, имела не только пятнисто-папулезный характер (99,4%; 38,6%), а также мелкопятнистый (0,3%; 36,8%), иногда - пятнисто-папулезно-геморрагический (2,1%; 5,3%), а у 8,8% детей пятнисто-папулезно-везикулезный, исчезала бесследно на $3,6 \pm 0,1$ день высыпаний. Эти данные позволяют более дифференцировать корь от энтеровирусной инфекции.

Была проведена дифференциальная диагностика клинико-лабораторных показателей кори и кореподобных экзантем. Полученные результаты представлены в таблице 3.2.5.6.

Все больные с корью и кореподобными экзантемами поступали с 3-го по 5-й день болезни (статистической разницы не выявлено).

При сравнении тяжести состояния статистически значимо чаще тяжелые формы были у больных с корью и парвовирусной инфекцией В-19 (62,4%; 54,4%). Эти данные подтверждаются результатами расчетов шанса и относительного риска развития тяжелых форм болезни в зависимости от этиологического фактора. Подобным образом мы доказали зависимость частоты развития осложнений (при кори - 56,4%; парвовирусной инфекции - 41,4%), влияющих также на тяжесть проявления болезни, от этиологического фактора кореподобных заболеваний.

Степень повышения температуры (81,1%; 78,3%), длительность лихорадки ($4,6 \pm 0,1$; $5,7 \pm 2,7$ дней) и интоксикации ($5,5 \pm 0,1$; $6,6 \pm 2,9$ дней) являясь основными критериями тяжести болезни также чаще выявлены у больных с корью и парвовирусной инфекцией. Следует отметить, что длительность интоксикации при энтеровирусной инфекции ($5,7 \pm 0,3$ дней) также связана с этиологическим фактором, т.к. политропность и поражение различных органов способствовало длительной репликации вируса и его персистенции.

Миалгия и артралгия на фоне интоксикации выявлена чаще у больных с парвовирусной инфекцией (41,3%), причем поражение суставов сопровождалось отеками.

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)	P
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

Продолжение таблицы 3.2.5.6

1	2	3	4	5	6	7
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	0,5	2,5	6,3	4,3	-	$P_{1-5}<0,001$; $P_{2-5}<0,001$;
• умеренная	86,4	92,5	86,1	89,1	45,6	$P_{3-5}<0,001$; $P_{4-5}<0,001$
• выраженная	13,1	5,0	7,6	6,5	54,4	

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)	$3,2\pm 0,05$	$2,3\pm 0,2$	$2,9\pm 0,1$	$3,8\pm 0,8$	$2,5\pm 0,1$	$P>0,05$
Вид высыпаний (%): <ul style="list-style-type: none"> • пятнисто-папулезная • мелкопятнистая • пятнисто-папулезная+геморрагич. • «кружевная» • пятнисто-папулезно-везикулезная 	99,4	27,5	77,0	45,7	38,6	$P_{1-2}<0,001$; $P_{1-3}<0,001$; $P_{1-4}<0,001$; $P_{1-5}<0,001$; $P_{2-3}<0,001$; $P_{2-4}<0,001$; $P_{3-4}<0,001$; $P_{3-5}<0,001$; $P_{4-5}<0,001$
Длительность сохранения высыпаний (дни)	$3,6\pm 0,05$	$3,0\pm 0,2$	$3,4\pm 0,3$	$5,3\pm 1,5$	$3,6\pm 0,1$	$P_{1-2}<0,05$

Продолжение таблицы 3.2.5.6

1	2	3	4	5	6	7
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 (%):						
• пневмония	41,5	12,5	7,6	19,6	3,7	$P_{1-2} < 0,001$; $P_{1-3} < 0,001$; $P_{1-4} < 0,001$; $P_{1-5} < 0,001$; $P_{3-4} < 0,05$; $P_{4-5} < 0,05$
• 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)	$6,4 \pm 0,12$	$5,7 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,4$	$4,02 \pm 0,4$	$P_{1-2} < 0,05$; $P_{1-3} < 0,001$; $P_{1-4} < 0,001$; $P_{1-5} < 0,001$; $P_{2-3} < 0,001$; $P_{2-5} < 0,05$; $P_{3-4} < 0,001$; $P_{3-5} < 0,05$
СРБ (мг/л)	$5,8 \pm 1,9$	-	$3,5 \pm 1,1$	$6,0 \pm 0,01$	$13,8 \pm 2,9$	$P_{1-5} < 0,05$; $P_{3-4} < 0,05$; $P_{4-5} < 0,05$

Гепатоспленомегалия чаще наблюдалась при парвовирусной (4,3%) и энтеровирусной инфекции (3,6%). Катаральные явления были при кори и всех кореподобных экзантемах, глазные симптомы были выражены при кори, меньше при краснухе, склерит чаще выявляли среди кореподобных экзантем при парвовирусной и энтеровирусных инфекциях. Изменения в ротоглотке часто наблюдали у больных как с корью, так и с кореподобными экзантемами. Диарея чаще наблюдалась при энтеровирусной (35,7%), кори (33,6%) реже при парвовирусной инфекции (23,9%). Увеличение затылочных и заднешейных лимфатических узлов было характерно для больных с краснухой (75,0%), реже выявляли у больных с парвовирусной инфекцией В-19 (6,5%).

Этапность высыпаний характерна, в основном, для кори (99,5%). Пятнисто-папулезная сыпь наблюдалась чаще при кори (99,4%) и ОРВИ с аллергической сыпью (77,0%). Мелкопятнистая сыпь – при краснухе (62,5%). Особенностью сыпи при энтеровирусной инфекции является разнообразие кореподобной сыпи (пятнисто-папулезной – 38,6%; мелкопятнистой - 36,8%), а также появление в последние годы везикулезных высыпаний (рука-нога-рот – 8,8%). «Кружевная» сыпь, в основном выявлена у больных с парвовирусной инфекцией (15,2%). Геморрагическая сыпь могла фигурировать у всех больных с кореподобными заболеваниями, чаще при развитии тяжелых форм). Сыпь сопровождалась зудом при ОРВИ, аллергическим дерматитом (27,3%) и парвовирусной инфекции (17,4%). После исчезновения сыпи оставалась пигментация на коже с последующим шелушением у больных с корью (96,4%) и парвовирусной инфекцией (21,7%).

В общем анализе крови при поступлении больных с корью и кореподобными заболеваниями показатели были характерны для вирусных инфекций, статистически значимых различий не выявлено.

В динамике в общем анализе крови отмечались низкие показатели гемоглобина при парвовирусной инфекции В-19; нарастание лимфоцитоза на

фоне снижения показателей нейтрофильного звена больше проявилось при краснухе. Нарастание в динамике эозинофилов в крови отмечено при парвовирусной инфекции, что обусловлено длительной персистенцией возбудителя в организме и длительностью течения болезни и не исключает сенсibilизацию организма. При биохимическом исследовании крови отмечалась незначительная гипопроотеинемия, особенно при осложненном течении кори и кореподобных заболеваний.

В период элиминации кори каждый случай подозрительный на корь и краснуху должен быть лабораторно подтвержден. Разнообразие клинических проявлений парвовирусной инфекции В-19, вызывает сложности в проведении дифференциальной диагностики, и диктует необходимость широкого внедрения лабораторных методов, способных выявить вирус В-19 на ранних этапах исследования.

Данные выше указанных таблиц свидетельствуют о том, что без лабораторной диагностики трудно отличить парвовирусную инфекцию от кори, а также риск развития тяжелых форм болезни и осложнений у больных с кореподобными экзантемами зависит от этиологического фактора. Однако, каждый возбудитель имеет особенности действия на организм по своей тропности к определенному органу или системе. Например, вирус краснухи и парвовирус – эмбриотропны, парвовирус эритротропен, а вирус кори поражает иммунокомпетентные клетки, и тем самым обуславливает анергию. Разнообразие кореподобных экзантем диктует необходимость внедрения современных методов лабораторной экспресс-диагностики, для профилактики перекрестной внутрибольничной инфекции у детей и подростков. Расширение этиологической расшифровки кореподобных экзантем способствует снижению риска развития анемии (при парвовирусной инфекции В-19), а также врожденных пороков развития (краснуха, парвовирусная инфекция).

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), находившихся на стационарном лечении в РКИБ за период с 2018 года по 2019 год.

Большинство больных корью детей поступало в стационар на 4-6 сутки от начала заболевания (48,6%), т.е. уже в периоде появления характерной для кори сыпи (рисунок 3.3.1.1), а 13,9% детей поступили в поздние сроки с осложнениями кори.

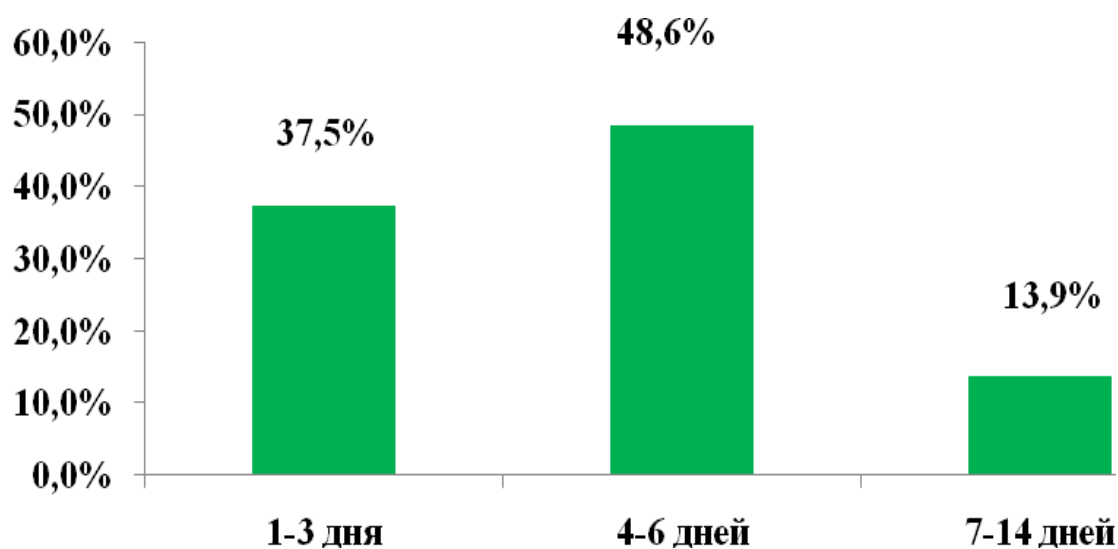


Рисунок 3.3.1.1 - Сроки поступления больных корью детей в РКИБ

Анализируя тяжесть состояния детей, больных корью, было установлено, что в наблюдаемой группе пациентов 43,1% (31 человек) составили больные с тяжелой формой болезни и в 56,9% случаев (41 человек) заболевание протекало в среднетяжелой форме. Тяжелые формы были обусловлены развитием неотложных синдромов, чаще всего дыхательной

недостаточности (ДН) на фоне крупа (31,9%) и нижней обструкции (8,3%), которая возникала из-за присоединения ОРВИ, а также бактериальной пневмонии (40,0%), из них, в отделении реанимации и интенсивной терапии по тяжести состояния находилось только 4,6% больных корью детей. Тяжесть состояния больных с корью была связана с развитием бактериальных осложнений на фоне снижения иммунитета, обусловленного коревой анергией.

В процессе корреляционного анализа полученных данных наблюдаемой нами группы больных детей с диагнозом корь было установлено, что имеется 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. Это можно объяснить исходной несостоятельностью иммунного статуса в связи с физиологическими критическими периодами иммунитета. Выявлена положительная корреляционная связь между тяжестью состояния больного с корью и следующими показателями: длительностью пребывания ребенка на койке ($r = +0,5$); максимальной температурой тела ($r = +0,38$); длительностью интоксикации ($r = +0,37$); количеством лейкоцитов в общем анализе крови при поступлении ($r = +0,33$) и при выписке ($r = +0,35$); количеством с/я клеток крови при выписке ($r = +0,37$); количеством п/я клеток крови при выписке ($r = +0,32$); уровнем СОЭ крови при выписке ($r = +0,4$). Т.е., чем тяжелее протекала корь у больного ребенка, тем выше были данные клинико-лабораторные показатели. Также была выявлена отрицательная корреляционная связь между тяжестью болезни и следующими показателями: уровнем гемоглобина крови при выписке ($r = - 0,3$); уровнем эритроцитов в крови при выписке ($r = - 0,43$); уровнем ЦП крови при выписке ($r = - 0,37$); количеством лимфоцитов в крови при выписке ($r = - 0,35$). Т.е., чем тяжелее протекала корь у больного ребенка, тем иммунологические показатели были ниже.

Анализ полученных иммунологических данных у больных с диагнозом корь выявил своеобразный сдвиг состава лимфоцитов как клеточного, так и гуморального звена (табл. 3.3.1.1).

Таблица 3.3.1.1 - Сравнительный анализ иммунологических показателей у детей с корью в динамике

Иммунологические показатели	При поступлении (1) n=72	В динамике (2) n=31	P
Т-лимфоциты (CD3+)	33,34±0,96	34,25±1,22	P>0,05
Т-хелперы (CD4+)	22,58±0,64	23,58±0,87	P>0,05
В-лимфоцит (CD19+)	21,76±0,59	20,45±0,76	P>0,05
Цитотоксические лимфоциты (CD8+)	11,54±0,40	12,45±0,70	P<0,05
НК-клетки (CD16+)	9,90±0,39	11,19±0,58	P<0,05
ИРИ	2,046±0,048	1,9258±0,09	P>0,05
ЦИК	130,82±3,42	123,21±4,83	P>0,05

В динамике отмечалась тенденция к увеличению показателя CD3+лимфоцитов (33,34±0,96; 34,25±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 (табл. 3.3.1.2).

Таблица 3.3.1.2 - Корреляция иммунологических показателей в динамике

Показатели иммунного статуса	Среднетяжелая форма кори	Тяжелая форма кори
Т-лимфоциты (CD3+)	r=+0,8	r=+0,7
В-лимфоцит (CD19+)	r=+0,9	r=+0,7
Т-хелперы (CD4+)	r=+0,8	r=+0,6
Цитотоксические лимфоциты (CD8+)	r=+0,8	r=+0,3
НК-клетки (CD16+)	r=+0,7	r=+0,7
ИРИ	r=+0,3	-
ЦИК	r=+0,6	-

Т.е. чем выше было количество Т-лимфоцитов при поступлении, тем более выраженный прирост данного показателя отмечался в динамике. В первую очередь, это связано с периферической экспансией CD3+ клеток (Т-лимфоциты) прежде всего за счет пула ЦТЛ (CD8+) и естественных киллеров (CD16+ клетки или НК-клетки), которые, как известно, вносят основной вклад в противовирусную защиту организма.

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±0,64; 23,58±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, возможно 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 ($11,54 \pm 0,40$; $12,45 \pm 0,70$), 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.

Известно, что в регуляции иммунного ответа организма большую роль играет соотношение Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов. 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. Более значимо было снижение в динамике индекса ИРИ при среднетяжелой форме кори, хотя достоверных отличий не выявлено ($P > 0,05$).

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 ($P < 0,05$). Эти клетки участвуют в распознавании антигенов непептидной природы (например, бактериальных липополи- или липоолигосахаридов). Естественные киллеры самостоятельно работают на ранних этапах вирусной инфекции. 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. Уровень CD16-клеток при поступлении был выше у больных со среднетяжелой формой кори, но при этом уровень прироста данного показателя в динамике был статистически значимо больше ($P < 0,05$) у больных с тяжелой формой кори.

Показатели гуморального иммунитета у детей опытной группы при поступлении в стационар и в динамике изменяются не однозначно. Во-первых, выявлено отсутствие достоверных изменений уровня лимфоцитов с фенотипом CD19+ у больных с корью разной степени тяжести по сравнению со здоровыми детьми и между собой. Во-вторых, снижение относительного содержания В-лимфоцитов с тяжелой формой кори может быть компенсаторно-перераспределительным или, с другой стороны, может быть следствием активной элиминации вируса кори под действием различных факторов противовирусного иммунитета (в первую очередь, ЦТЛ). Тенденция к нормализации содержания В-клеток может быть связана с

сохранением гуморальных механизмов иммунитета (в условиях недостаточности клеточного).

В динамике отмечалась тенденция к снижению показателя ($21,76 \pm 0,59$; $20,45 \pm 0,76$), причем как при среднетяжелой форме кори, так и при тяжелой выявлена положительная корреляционная зависимость ($0,9$; $0,7$) между показателем при поступлении и этим же показателем в динамике. Т.е. чем выше было количество В-лимфоцитов при поступлении, тем более выраженный прирост данного показателя отмечался в динамике. Уровень В-лимфоцитов также был выше при среднетяжелой форме кори по сравнению с тяжелой.

В работе гуморального иммунитета проявляется также повышение в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в начальный период заболевания с тенденцией к нормализации в динамике у больных с корью. 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. Причиной повышения уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови больных тяжелой формой кори на фоне формирования коревой анергии является избыток антигенов – бактерий, вирусов. При острых инфекциях по организму за короткое время распространяется большое количество возбудителей, в ответ активно вырабатываются антитела, затем образуются ЦИК.

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.

Таким образом, нами были выявлены существенные сдвиги многих из исследованных показателей, которые, очевидно, свидетельствовали в пользу

формирования вторичного иммунодефицита (ВИД). Сформированный ВИД характеризовался Т-клеточной иммунной недостаточностью (достоверно ниже относительная концентрация лимфоцитов за счет снижения относительного уровня CD3+, CD4+ и CD8+ и CD16+клеток).

При оценке клинико-иммунологических показателей у детей больных корью необходимо учитывать физиологические особенности иммунной системы: незрелость системы фагоцитоза (незавершенность фагоцитоза), незрелость натуральных киллеров, снижен синтез интерферонов, повышен синтез лизоцима, высокая функциональная активность тимуса.

Характерные особенности фагоцитарного звена иммунитета при кори у детей. Наше исследование проводилось в группе детей (72 человека) с клиникой кори, находившихся на стационарном лечении в РКИБ в 2018-2019гг. Большинство (68,0%) случаев кори приходилось на ранний детский возраст (первые три года жизни), при этом 37,5% - это были дети до 1 года жизни, т.е. категория не вакцинированных детей и не имеющих трансплацентарного иммунитета.

Клинический диагноз кори был подтвержден лабораторно с использованием методов ПЦР и ИФА на IgM в 90,3% случаев. Госпитализированы были только дети со среднетяжелыми (56,9%) и тяжелыми (43,1%) формами болезни.

В процессе корреляционного анализа полученных данных наблюдаемой нами группы больных детей с диагнозом корь было установлено, что имеется 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. Это можно объяснить исходной несостоятельностью иммунного статуса в связи с физиологическими критическими периодами иммунитета.

Также была выявлена отрицательная корреляционная связь между тяжестью болезни и следующими показателями: уровнем гемоглобина крови при выписке ($r = -0,3$); уровнем эритроцитов в крови при выписке ($r = -0,43$);

уровнем ЦП крови при выписке ($r = -0,37$); количеством лимфоцитов в крови при выписке ($r = -0,35$). Т.е., чем тяжелее протекала корь у больного ребенка, тем ниже были данные клинико-лабораторных показателей.

При оценке клинико-иммунологических показателей у детей больных корью необходимо учитывать физиологические особенности иммунной системы, особенно у детей до 1 года: незрелость системы фагоцитоза (незавершенность фагоцитоза), незрелость натуральных киллеров, снижен синтез интерферонов, повышен синтез лизоцима, высокая функциональная активность тимуса. Кроме того, особенность поражения вирусом кори иммунокомпетентных клеток, вплоть до разрушения, способствует развитию состояния анергии, которая увеличивает риск развития осложнений, внутрибольничных суперинфекций и неблагоприятного исхода болезни.

Было проведено исследование фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови в группе наблюдаемых нами детей (72 человека), больных корью.

В таблице 3.3.2.1. представлены особенности функционирования показателей фагоцитарной реакции лейкоцитов в зависимости от тяжести заболевания.

Из данных таблицы следует, что при всех стадиях заболевания фагоцитарный показатель (ФП) в крови больных корью был достоверно ниже, чем в контрольной здоровой 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.

Таблица 3.3.2.1 - Особенности функционирования показателей фагоцитарной реакции лейкоцитов в зависимости от тяжести заболевания

	Среднетяжелая форма (n=39)		P1	тяжелая форма (n=32)		P2	P(1-2)	P(1-2)
	при поступлении (1)	в динамике (1)		при поступлении (2)	в динамике (2)		при поступлении	в динамике
ФП								
Среднее	37,8±1,17	37,1±1,6	>0,05	53,9±5,7	41,0±2,7	<0,05	<0,05	>0,05
Стд.отклонение	7,3	6,1		43,9	19,4			
Минимум	28	26		27	26			
Максимум	64	46		174	114			
ФЧ								
Среднее	2,2±0,08	2,5±0,1	<0,05	8,67±1,7	4,18±1,6	<0,05	<0,05	>0,05
Стд.отклонение	0,52	0,4		15,8	7,1			
Минимум	1,4	1,9		1,3	1,6			
Максимум	3,9	3,2		52	32			
ИФИ								
Среднее	0,86±0,06	0,9±0,05	>0,05	1,06±0,14	0,9±0,13	>0,05	>0,05	>0,05
Стд.отклонение	0,39	0,19		0,8	0,57			
Минимум	0,5	0,59		0,42	0,17			
Максимум	2,46	1,31		3,4	2,9			

В рамках рассматриваемой проблемы нами изучалось у больных коревой инфекцией содержание в общей циркуляции НК-лимфоцитов (CD16+), которые не относятся к –Т и –В-клеткам (неиммунный цитолиз). Эта популяция лимфоцитов проявляет цитотоксичность по отношению к клеткам-мишеням без предварительного контакта с антигеном.

Согласно нашим данным у детей, больных корью существенно снижается в общей циркуляции число NK-лимфоцитов (CD16+), обладающих цитотоксическим действием (табл. 3.3.2.2)

Таблица 3.3.2.2 - Иммунологические показатели больных корью в зависимости от тяжести заболевания

Иммунологические показатели	Среднетяжелая форма (при поступлении) n=41	Тяжелая форма (при поступлении) n=31	Здоровые n=25	P
Цитотоксические лимфоциты (CD8+)	11,85±3,57	11,12±3,18	16,2±3,45	P<0,05
NK-клетки (CD16+)	10,24±3,85	9,45±2,46	16,5±2,0	P<0,05
ИРИ	2,01±0,35	2,08±0,47	1,9±0,1	P>0,05

В то же время в динамике заболевания отмечается тенденция к повышению (табл. 3.3.2.3). Возможно, это связано с ранним неспецифическим иммунным ответом, который развивается во время продромальной фазы болезни и включает активацию натуральных киллеров.

Таблица 3.3.2.3 - Иммунологические показатели больных корью в динамике заболевания

Иммунологические показатели	При поступлении (1) n=72	В динамике (2) n=31	P
T-лимфоциты (CD3+)	33,34±0,96	34,25±1,22	P>0,05
T-хелперы (CD4+)	22,58±0,64	23,58±0,87	P>0,05
B-лимфоцит (CD19+)	21,76±0,59	20,45±0,76	P>0,05
Цитотоксические лимфоциты (CD8+)	11,54±0,40	12,45±0,70	P<0,05

NK-клетки (CD16+)	9,90±0,39	11,19±0,58	P<0,05
ИРИ	2,04±0,04	1,92±0,09	P>0,05
ЦИК	130,82±3,42	123,21±4,83	P>0,05

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. Это была группа детей и подростков, находящихся на стационарном лечении в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ) за период 2018-2019 гг. У 61,9% больных диагноз корь был подтвержден лабораторно методом ИФА (генотип В-3), у 38,1% пациентов диагноз выставлен клинико-эпидемиологически.

Преобладали мальчики (57,1%). Из них 95,2% дети были из числа неорганизованных. Наличие контакта с больным корью удалось уточнить у 61,9% больных корью. Прививочный анамнез был положительным лишь в 9,5% случаев, остальные дети не были вакцинированы против кори.

Проведен сравнительный анализ про- и противовоспалительных цитокинов (табл. 3.3.4.1) 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 со здоровой группой (7,4 против 3,2) ($P<0,05$), что свидетельствует о корреляции содержания ИЛ-4 с клиническими особенностями течения инфекционного процесса.

Таблица 3.3.4.1 - Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в крови у детей и подростков, больных корью

Интерлейкины	Больные корью (21)	Здоровая группа (25)	P
ИЛ_4	7,4 \pm 2,0	3,2 \pm 0,8	P<0,05
Минимум	2,17		
Максимум	9,6		
Ил_6	5,2 \pm 1,5	1,44 \pm 0,64	P<0,05
Минимум	1,8		
Максимум	8,0		
ФНО	11,6 \pm 2,5	5,2 \pm 1,9	P<0,05
Минимум	3,0		
Максимум	22		

Также был проведен сравнительный анализ уровня содержания про- и противовоспалительных цитокинов в крови у детей и подростков, больных корью, в зависимости от степени тяжести. Среди наблюдаемых детей и подростков заболевание протекало в тяжелой форме у 52,4% (11 человек), и 47,6% (10 человек) – в среднетяжелой. Результаты представлены в таблице 3.3.4.2.

Таблица 3.3.4.2 - Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в крови у детей и подростков, больных корью, в зависимости от степени тяжести

Интерлейкины	Среднетяжелая форма- 1я группа (10)	Тяжелая форма- 2я группа (11)	Здоровая группа 3-я группа (25)	P
ИЛ_4	6,4±2,1	8,4±1,2	3,2±0,8	P ₁₋₂ >0,05
Минимум	2,17	5,6		P ₁₋₃ >0,05
Максимум	9,2	9,64		P ₂₋₃ <0,001
Ил_6	4,1±1,2	6,1±1,2	1,44±0,64	P ₁₋₂ >0,05
Минимум	1,8	4,5		P ₁₋₃ <0,05
Максимум	6,2	8,0		P ₂₋₃ <0,001
ФНО	9,6±3,2	13,5±3,5	5,2±1,9	P ₁₋₂ >0,05
Минимум	3,0	8,2		P ₁₋₃ >0,05
Максимум	14,0	22,0		P ₂₋₃ <0,05

Как видно из представленных данных табл. 3.3.4.2 содержание провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в сыворотке крови пациентов с тяжелой формой кори существенно превышало их уровни у практически здоровых лиц (P₂₋₃<0,001, P₂₋₃<0,05). Высокие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α сохранялись у больных корью со среднетяжелой формой заболевания (P₁₋₃<0,05).

В цифровом выражении ИЛ-6 в группе больных корью со среднетяжелой формой был выше контрольных значений в 2,8 раза, а при

тяжелой форме болезни – в 4,2 раза. Уровень фактора некроза опухоли α (ФНО- α) имел тенденцию к повышению у больных корью детей при среднетяжелой форме в 1,8 и тяжелой форме в 2,6 раза по сравнению со здоровой группой ($P < 0,05$). Эти данные дают основание думать, что у детей, больных корью, отмечается выраженная активация врожденного иммунитета, т.е. достоверно повышены цитокины ИЛ-6 и ФНО- α , которые относятся к ранним провоспалительным цитокинам, что свидетельствует об активном участии эпителиальных клеток в иммунном ответе на вирус кори.

Со стороны цитокина ИЛ-4 при исследовании отмечали следующее: повышение уровня интерлейкина-4 (ИЛ-4) в сыворотке крови у детей больных корью с тяжелой формой течения инфекционного процесса в 2,6 раза и со среднетяжелой формой течения в 2 раза по сравнению с референтными значениями, определяемыми в здоровой группе ($P_{2-3} < 0,001$). Отсюда следует, что уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов с корью в начальной стадии заболевания был относительно высоким (6,4 у здоровых 3,2), но при увеличении тяжести клинического течения имел тенденцию к повышению, что связано с активностью Т-хелперов 2-го типа.

Таким образом, при кори у детей отмечаются выраженные изменения цитокинового статуса, проявляющиеся активацией со стороны основных провоспалительных (ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), свидетельствующей о напряженности противовирусной защиты при кори.

На основании вышеизложенных результатов исследований, можно с уверенностью резюмировать, что цитокины имеют возможность служить информативным маркером воспаления, отражающим остроту, характер и исходы инфекционного процесса при кори, а также особенности системного цитокинового ответа во многом определяют тяжесть клинических проявлений и последствий коревой инфекции у детей.

Был проведен корреляционный анализ между некоторыми показателями крови больных корью и уровнем содержания провоспалительных (ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4).

Анализ корреляционной зависимости содержания цитокинов в сыворотке крови с клинико-лабораторными показателями у пациентов с коревой инфекцией в зависимости от тяжести заболевания показал следующее (табл. 3.3.4.3).

Таблица 3.3.4.3 - Критерий парных выборок (тяжесть, про-и противовоспалительные цитокины)

Пары	Парные разности					t	Корреляция	Значимость (2-сторонняя)
	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних				
				Нижняя граница	Верхняя граница			
тяжесть - ИЛ_4	-4,92	1,79	0,39	-5,73	-4,10	-12,56	0,52	0,01
тяжесть - Ил_6	-2,65	1,31	0,28	-3,25	-2,05	-9,28	0,64	0,002
тяжесть - ФНО	-9,12	3,90	0,85	-10,90	-7,34	-10,70	0,48	0,02

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 (табл. 3.3.4.3. а, б) 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.

Как при среднетяжелой, так и при тяжелой формах заболевания отмечена отрицательная корреляция интерлейкина-6 (ИЛ-6) ($r=-0,18$) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) ($r=-0,02$) с количеством лейкоцитов в гемограмме, что подтверждало противовоспалительный эффект ИЛ-4. Отрицательную корреляцию ИЛ-6 с уровнем лейкоцитов предположительно можно объяснить снижением концентрации ИЛ-6 в крови, возникающий вскоре после проведения дезинтоксикационной терапии, поскольку забор крови для исследования цитокинов выполняли в 1-3 сутки госпитализации. При среднетяжелой и тяжелой формах кори у детей и подростков выявлена положительная корреляция ФНО- α с количеством лейкоцитов ($r= 0,038$) в клиническом анализе крови. Эти данные отражают связь ФНО- α с системным воспалением (табл. 3.3.4.4).

Таблица 3.3.4.4 - Критерий парных выборок (про- и противовоспалительные цитокины с уровнем лейкоцитов крови)

Пары	Парные разности					t	Корреляция	Значимость (2-сторонняя)
	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних				
				Нижняя граница	Верхняя граница			
ИЛ_4 - лейкоциты крови	-0,62	4,25	0,92	-2,55	1,31	-0,66	-0,02	0,90
ИЛ_6 - лейкоциты крови	-2,85	4,27	0,93	-4,83	-0,93	-3,09	-0,18	0,43
ФНО - лейкоциты крови	3,58	5,43	1,18	1,10	6,05	3,01	0,03	0,87

При сравнении корреляционной зависимости между показателями крови и интерлейкинами при поступлении больных в стационар было выявлено, что концентрации провоспалительных – ИЛ-6 ($r = -0,05$), ФНО- α ($r = -0,10$) и противовоспалительных ИЛ-4 ($r = -0,11$) цитокинов отрицательно коррелировали с количеством сегментоядерных нейтрофилов (в %) в гемограмме, что отражало угнетение лейкоцитопоеза в ответ на вирусную инфекцию. Все это свидетельствует о низкой сопротивляемости к вирусной инфекции с изменением соотношений субпопуляций CD4Th1 и CD4Th2 типа на фоне инфекционного процесса (табл. 3.3.4.5).

Таблица 3.3.4.5 - Критерий парных выборок (про-и противовоспалительные цитокины с уровнем сегментоядерных клеток крови)

Пары	Парные разности					t	Корреляция	Значимость (2-сторонняя)
	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних				
				Нижняя граница	Верхняя граница			
ИЛ_4 - с/я (при поступлении)	-41,36	17,75	3,87	-49,44	-33,28	-10,67	-0,11	0,62
ИЛ_4 - с/я (при выписке)	-56,79	13,03	3,93	-65,55	-48,03	-14,44	0,17	0,59
Ил_6 - с/я (при поступлении)	-43,62	17,57	3,83	-51,62	-35,62	-11,37	-0,05	0,81
Ил_6 - с/я (при выписке)	-59,14	12,96	3,90	-67,85	-50,43	-15,13	0,23	0,49
ФНО - с/я (при поступлении)	-37,16	18,32	3,99	-45,50	-28,81	-9,29	-0,10	0,64
ФНО - с/я (при выписке)	-52,96	12,66	3,81	-61,47	-44,45	-13,86	0,28	0,38

В то время как, при выписке из стационара больных с корью прослеживалась положительная корреляция провоспалительных – ИЛ-6 ($r=0,23$), ФНО- α ($r=0,28$) и противовоспалительных ИЛ-4 ($r=0,17$) цитокинов с количеством сегментоядерных нейтрофилов (в %) в гемограмме, что может иметь диагностическое и прогностическое значение.

В динамике заболевания кори при усилении клинических проявлений, нарастании катаральных явлений, температурной реакции, появлении сыпи были отмечены выраженные изменения цитокинового профиля с активацией как провоспалительного, так и противовоспалительного характера, что напрямую коррелировали с тяжестью клинических симптомов.

В первые дни заболевания т.е. при поступлении больного с корью в стационар была выявлена достоверно положительная корреляция провоспалительных – ИЛ-6 ($r=0,03$), ФНО- α ($r=0,07$) и противовоспалительных ИЛ-4 ($r=0,08$) цитокинов с количеством лимфоцитов (в %) в гемограмме. Такие данные со стороны провоспалительных цитокинов отражали стимуляцию лейкоцитоза в ответ на вирусную интервенцию. Корреляционный ответ ИЛ-4 с количеством лимфоцитов (в %) в гемограмме подтверждает механизм противовоспалительного эффекта данного цитокина.

Установлена отрицательная корреляция уровня содержания провоспалительных – ИЛ-6 ($r=-0,24$), ФНО- α ($r=-0,33$) и противовоспалительных ИЛ-4 ($r=-0,12$) цитокинов в сыворотке крови с количеством лимфоцитов (в %) в клиническом анализе крови при выписке больных с коревой инфекцией. Эти данные свидетельствуют о разнонаправленных процессах в ответ на коревую инфекцию. С одной стороны, вирус кори атакует эпителиальные клетки слизистых оболочек и кожи и иммунокомпетентные клетки, оказывая цитопатическое действие и приводя к лимфопении за счет снижения CD3+, CD4+, CD8+ - клеток. С другой стороны, вирус кори инициирует активацию как врожденного, так и адаптивного иммунитета, вызывая тем самым выработку соответствующих цитокинов с провоспалительным или противовоспалительным эффектом

(табл. 3.3.4.6). В конечном итоге происходит истощение защитных сил организма и характерная анергическая реакция под действием вируса кори.

Таблица 3.3.4.6 - Критерий парных выборок (про-и противовоспалительные цитокины с уровнем лимфоцитов крови)

Пары	Парные разности					t	Корреляция	Значимость (2-сторонняя)
	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних				
				Нижняя граница	Верхняя граница			
ИЛ_4 - лимфоциты (при поступлении)	-34,65	16,94	3,69	-42,36	-26,93	-9,36	0,08	0,71
ИЛ_4 - лимфоциты (при выписке)	-23,70	13,92	4,19	-33,05	-14,34	-5,64	-0,12	0,71
Ил_6 - лимфоциты (при поступлении)	-36,91	17,01	3,71	-44,65	-29,16	-9,94	0,03	0,87
Ил_6 - лимфоциты (при выписке)	-26,05	14,09	4,25	-35,52	-16,58	-6,12	-0,24	0,46
ФНО - лимфоциты (при поступлении)	-30,44	17,17	3,74	-38,26	-22,62	-8,12	0,07	0,73
ФНО - лимфоциты (при выписке)	-19,87	14,99	4,52	-29,94	-9,79	-4,39	-0,33	0,30

При изучении корреляционной зависимости содержания цитокинов в сыворотке крови с показателями СОЭ у пациентов с корью в динамике была обнаружена отрицательная корреляция (табл. 3.3.4.7). Причем во всех направлениях цитокинов как провоспалительном ИЛ-6 ($r=-0,62$), ФНО- α ($r=-0,39$), так и противовоспалительном ИЛ-4 ($r=-0,43$).

Таблица 3.3.4.7 - Критерий парных выборок (про-и противовоспалительные цитокины с уровнем СОЭ крови)

Пары	Парные разности					t	Корреляция	Значимость (2-сторонняя)
	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних				
				Нижняя граница	Верхняя граница			
ИЛ_4 - СОЭ (при поступлении)	-1,07	5,95	1,29	-3,78	1,63	-0,83	-0,43	0,04
ИЛ_4 - СОЭ (при выписке)	-4,97	8,78	2,77	-11,25	1,31	-1,78	-0,03	0,92
Ил_6 - СОЭ (при поступлении)	-3,34	5,90	1,28	-6,03	-0,65	-2,59	-0,62	0,003
Ил_6 - СОЭ (при выписке)	-7,30	8,90	2,81	-13,67	-0,92	-2,59	-0,11	0,75
ФНО - СОЭ (при поступлении)	3,12	7,45	1,62	-0,26	6,51	1,92	-0,39	0,07
ФНО - СОЭ (при выписке)	-1,37	9,42	2,98	-8,12	5,36	-0,46	-0,11	0,75

Эти данные могли свидетельствовать об угнетающем действии ФНО- α и ИЛ-6 на показатели СОЭ, в отношении ИЛ-4 подтверждается противовоспалительный эффект.

Наряду с исследованиями цитокинов у всех больных проводили определение других маркеров острого воспаления: определение С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови.

В ходе исследования, нами отмечена достоверная отрицательная корреляция интерлейкина – 4 (ИЛ-4) ($r=-0,35$), интерлейкина – 6 (ИЛ-6) ($r=-0,42$) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) ($r=-0,34$) с уровнем прокальцитонина (ПКТ) как при поступлении больного в стационар, так и при выписке (табл. 3.3.4.8).

Все это свидетельствует о том, что при коревой инфекции у детей отмечается снижение прокальцитонин-индуцированного выброса провоспалительными медиаторами (фактор некроза опухоли α и ИЛ-6), что свидетельствует о воспалительном процессе вирусного генеза и играет важную роль при выборе тактики лечения.

Таблица 3.3.4.8. - Критерий парных выборок (интерлейкины – ПКТ)

Пары	Парные разности					t	Корреляция	Значимость (2-сторонняя)
	Среднее	Стд. Отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних				
				Нижняя граница	Верхняя граница			
ИЛ_4 - прокальцитонин	6,18	2,71	0,85	4,24	8,12	7,20	-0,35	0,31
ИЛ_4 - прокальцитонин в динамике	2,52	10,45	4,27	-8,44	13,50	0,59	-0,25	0,63
Ил_6 - прокальцитонин	3,89	2,99	0,94	1,74	6,03	4,10	-0,42	0,22
Ил_6 - прокальцитонин в динамике	0,31	10,66	4,35	-10,88	11,50	0,07	-0,30	0,55
ФНО - прокальцитонин	11,14	5,37	1,70	7,29	14,98	6,55	-0,34	0,32
ФНО - прокальцитонин в динамике	6,51	11,34	4,63	-5,39	18,41	1,40	-0,21	0,67

В результате проведения корреляционного анализа была выявлена прямая корреляционная связь между СРБ и ИЛ-6 ($r=1,00$), что соответствует данным о том, что эти показатели являются одним из маркеров воспаления и

ИЛ-6, способный действовать как провоспалительный цитокин, является главным стимулятором синтеза печенью белков острой фазы воспаления (табл. 3.3.4.9).

При этом отмечена отрицательная корреляция интерлейкина - 4 (ИЛ-4) ($r=-1,00$) с уровнем СРБ, что подтверждало противовоспалительный эффект ИЛ-4. В то же время ФНО- α отрицательно коррелировал с С-реактивным белком ($r=-1,00$), что свидетельствует о неоднородном составе белков поздней острофазовой реакции у больных коревой инфекцией (табл. 3.3.4.9).

Таблица 3.3.4.9 - Критерий парных выборок (про-и противовоспалительные цитокины с уровнем СРБ крови)

Пары	Парные разности					t	Корреляция	Значимость (2-сторонняя)
	Среднее	Стд. Отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних				
				Нижняя граница	Верхняя граница			
ИЛ_4 - С-реактивный белок	4,49	1,25	0,89	-6,81	15,79	5,04	-1,00	0,00
Ил_6 - С-реактивный белок	2,64	0,19	0,14	0,86	4,41	18,85	1,00	0,00
ФНО - С-реактивный белок	7,69	1,11	0,79	-2,3	17,72	9,73	-1,00	0,00

Таким образом, у детей, больных корью выявлено снижение 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 клеточный иммунитет, развитие посткоревой анергии, также отмечено увеличение показателя уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО α).

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, которые лечились в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ) г.Бишкек. Изучение спектра нозологических форм вирусных инфекций в наблюдаемой группе больных детей показало, что 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» (рисунок 3.3.3.1). Среди пациентов исследуемой группы 46,2% составили мальчики и 53,8% - девочки.

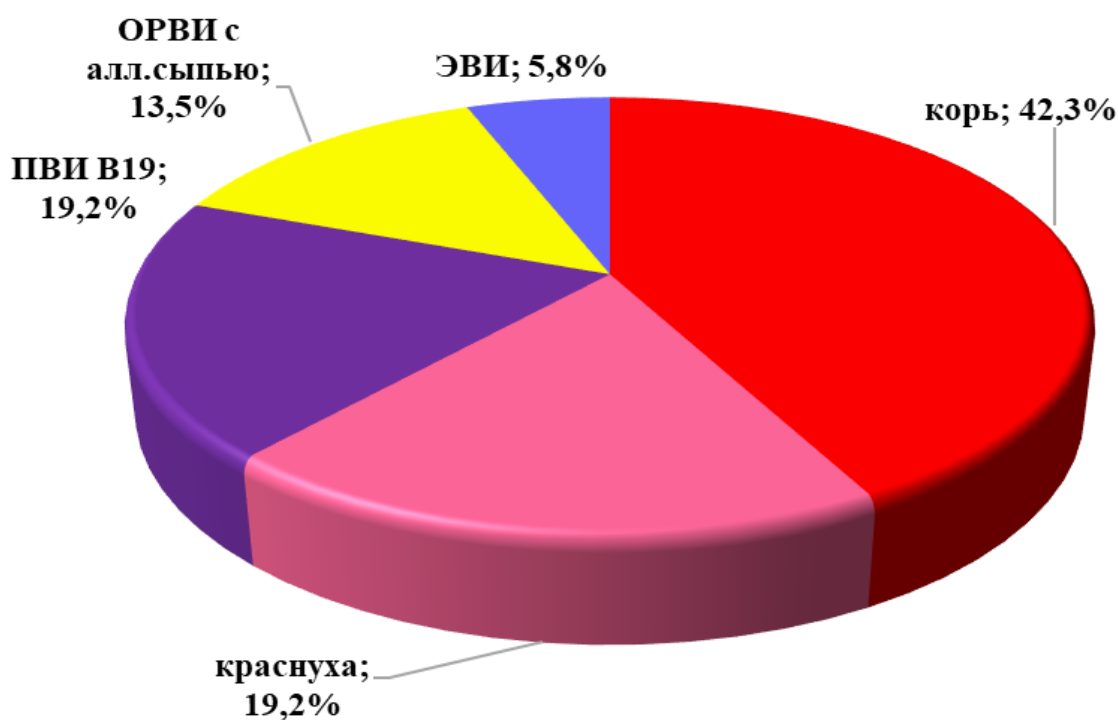


Рисунок 3.3.3.1 - Спектр клинических диагнозов пациентов, у которых определяли уровень IgE

При этом, среди мальчиков медиана уровня IgE составила 137,5 МЕ/мл (при норме показателя IgE до 100,0 МЕ/мл), а доверительный интервал для

медианы 95% - 93,50-371,15 МЕ/мл. В то же время, среди девочек медиана уровня IgE составила 99,5 МЕ/мл, доверительный интервал для медианы 95% - 82,85-287,43 МЕ/мл, что свидетельствует о достоверной разнице уровня IgE в сравниваемых группах и представляет определенный интерес для дальнейших наблюдений.

В процессе исследования нами были выделены две группы пациентов с острыми вирусными инфекциями в зависимости от развития бактериальных осложнений. 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). У этих больных проанализирован показатель уровня IgE, проведен поиск корреляционных связей и сравнительный анализ результатов исследования в группах наблюдения. Наиболее частым бактериальным осложнением в 1-ой группе больных была пневмония, реже – острый гнойный тонзиллит. Согласно проведенным расчетам, показателя IgE в группе вирусно-бактериальной инфекции, медиана составила 70,0 МЕ/мл (квартили 55-70-133), конфиденциальный интервал для медианы 95% 62,0-101,0 МЕ/мл (95,7%). При этом, во 2-й группе больных детей с вирусными инфекциями, неосложненной формой медиана была 180,0 МЕ/мл (квартили 112,5-180,0-248) и конфиденциальный интервал для медианы 95% составил 130,0 -210,0 МЕ/мл (95,7%). Из этого следует, что на фоне вирусных инфекций вероятность высокого показателя уровня IgE достоверно выше, чем при сочетанном течении вирусно-бактериальных инфекций. Эти данные, вероятно, следует объяснить тем фактором, что у большинства детей осложнения развивались на фоне коревой анергии, как правило при поздно начатой терапии присоединившейся бактериальной инфекции. Был проведен корреляционный анализ по Pearson, в результате которого нами были получены следующие данные. В 1-й группе больных выявлена положительная корреляция ($r=+0,36$) уровня IgE с возрастом детей, во 2-й группе данная корреляционная связь была отрицательной ($r=-0,31$). Т.е. 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. Также выявлена прямая корреляционная связь ($r=+0,57$; $+0,46$) уровня IgE с выраженностью интоксикации и длительностью лихорадки. Особенно хорошо эта связь прослеживается в группе больных с вирусно-бактериальной инфекцией; в этой же группе отмечена корреляционная связь уровня IgE с уровнем нейтрофилов ($r=+0,34$), лимфоцитов ($r=-0,3$) и СОЭ ($r=+0,68$) в общем анализе крови при поступлении больного в стационар. В группе наблюдаемых нами больных с неосложненными вирусными инфекциями, несмотря на наличие более высокого уровня медианы (180,0 МЕ/мл), подобной корреляционной зависимости не было выявлено. При сравнении двух несвязанных выборок (группы больных с острой вирусно-бактериальной инфекцией и группы с острой вирусной инфекцией) было установлено, что по уровню IgE между этими группами есть статистически значимые различия (тест Kolmogorov-Smirnov $<0,05$).

Нами также был проведен сравнительный анализ уровня IgE при некоторых нозологических формах кореподобных вирусных инфекций (корь, краснуха, парвовирусная инфекция В-19, ОРВИ с аллергической сыпью и др.) (табл. 3.3.3.1).

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).

Таблица 3.3.3.1 - Сравнительный анализ уровня IgE при кореподобных вирусных экзантемах

уровень IgE (МЕ/мл)		Статистика	Стд. ошибка	Доверительный интервал 95%	
				Нижняя	Верхняя
1		2	3	4	5
Корь	Среднее	79,27	8,80	62,59	96,18
	Стд. ошибка среднего	9,30			
	Медиана	75,00	8,84	55,00	89,50
	Стд. отклонение	43,64	6,53	28,27	53,47
	Минимум	10,0			
	Максимум	171,0			
Краснуха	Среднее	465,65	144,27	184,13	768,86
	Стд. ошибка среднего	156,37			
	Медиана	193,85	216,89	167,75	1064,00
	Стд. отклонение	494,48	97,74	89,88	574,27
	Минимум	16,0			
	Максимум	1312,0			
Парвовирусная инфекция В-19	Среднее	134,23	40,48	69,16	225,45
	Стд. ошибка среднего	43,31			
	Медиана	89,00	28,71	65,00	171,00
	Стд. отклонение	156,17	57,32	49,12	235,18
	Минимум	10,0			
	Максимум	604,0			
ОРВИ с аллергической сыпью	Среднее	186,51	35,75	111,28	253,73
	Стд. ошибка среднего	37,65			
	Медиана	194,60	47,17	130,00	290,00
	Стд. отклонение	99,61	24,97	41,56	132,36
	Минимум	14,0			
	Максимум	310,0			

1	2	3	4	5	6
Энтеровирусная инфекция	Среднее	497,00	242,83	154,00	1081,00
	Стд. ошибка среднего	293,48			
	Медиана	256,00	382,59	154,00	1081,00
	Стд. отклонение	508,32	223,19	0,00	535,20
	Минимум	154,0			
	Максимум	1081,0			

У больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» средний уровень показателя IgE составил $186,51 \pm 37,65$ 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 $497,00 \pm 293,48$ 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 профилактики кори и кореподобных вирусных экзантем у детей и подростков

Все пациенты, поступившие в РКИБ с клиникой кори и кореподобных экзантем получали комплексное лечение, включающее режим, диету и медикаментозную терапию. Легкие и среднетяжелые формы кори могут лечиться амбулаторно, под наблюдением участкового или семейного врача, при наличии условия для изоляции больного и выполнения назначений лечащего врача.

Критериями госпитализации были: тяжелые и осложненные формы кори, ранний возраст ребенка, а также социальные и эпидемиологические показания.

Так как корь и краснуха являются высококонтагиозными инфекциями, лечение в стационаре данных нозологий предполагает изоляцию больных в специализированное отделение или мельцеровский бокс — это палата с отдельным входом, обязательно с улицы, в ней должна быть индивидуальная приточно-вытяжная вентиляция и свой санузел. При поступлении пациентов с кореподобными заболеваниями в случае, если при первичном осмотре возникало подозрение на диагноз кори или краснухи, такие пациенты также изолировались в отдельный бокс для дальнейшего наблюдения и уточнения клинического диагноза. К сожалению, некоторые пациенты были госпитализированы в обычные инфекционные палаты, из-за трудности дифференциальной диагностики. В дальнейшем, по мере уточнения клинического диагноза их переводили в боксированные помещения, но другие пациенты попадали с ними в контакт. В некоторых случаях, среди наблюдавшихся нами больных в РКИБ, регистрировались внутрибольничные случаи заражения корью (2,5%), что способствовало дальнейшему распространению данной инфекции среди непривитого населения.

В течение всего острого периода болезни был необходим постельный режим. Диета должна была соответствовать возрасту ребенка, и содержать все необходимые ингредиенты, а также частое теплое питье для оральной дезинтоксикации. При развитии стоматита, как осложнения кори, необходимо было исключить раздражающую и грубую пищу, а при диарее, временно исключить продукты, в том числе фрукты, усиливающие перистальтику кишечника. В случае нарушения глотания на фоне развития коревого энцефалита показано зондовое кормление, такие больные находились в отделении РИТ.

Специфического лечения кори нет, эффективность множества разнообразных противовирусных препаратов на сегодняшний день не доказана.

При повышении температуры тела $38,5^{\circ}\text{C}$ и выше, (если в анамнезе были судороги при температуре $37,5^{\circ}\text{C}$ и выше) было показано назначение

жаропонижающих препаратов (парацетамол): разовая доза для детей 10-15 мг/кг массы (суточная - 60 мг/кг/сут) перорально или ректально (в свечах) с интервалом не менее 6 часов; взрослым – 500-1000 мг перорально каждые 4-6 ч (максимум 4000 мг/день). Интервал между повторным введением препарата должен был составлять не менее 4 часов.

При затрудненном носовом дыхании использовали физиологический раствор 0,9% по 1-3 капли интраназально 3-4 раза в день, не более 5 дней. Отхаркивающие, муколитические препараты до 5 лет не применялись.

Для назначения адекватной терапии необходим сбор анамнеза жизни, в том числе прививочный анамнез, а также анамнеза заболевания. При сборе анамнеза заболевания было выявлено назначение антибактериальных препаратов у 27,3% (169) больных корью уже на догоспитальном этапе (рисунок 3.4.1). В основном использовали препараты ампициллиновой группы 15,9%, цефалоспорины 1,6%, азитромицин 1,6%. На догоспитальном этапе 12,5% пациентов с краснухой получали в качестве лечения антибактериальную терапию, которая также была представлена препаратами ампициллинового ряда в 60,0% случаев. Амбулаторное лечение с применением антибиотиков проводилось также у больных с диагнозом ОРВИ, аллергическая сыпь (36,7% пациентов). В основном на догоспитальном этапе в данной группе в качестве антибактериальной терапии использовали препараты ампициллинового ряда (75,8%), реже использовали препараты цефалоспоринового ряда. Парвовирусную инфекцию В-19 также, в 39,1% случаев начинали лечить антибиотиками уже на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи. Лечение антибактериальными препаратами на догоспитальном этапе отмечено у 17,5% детей, больных энтеровирусной инфекцией. В основном для лечения применялись такие препараты, как амоксициллин, ампициллин.

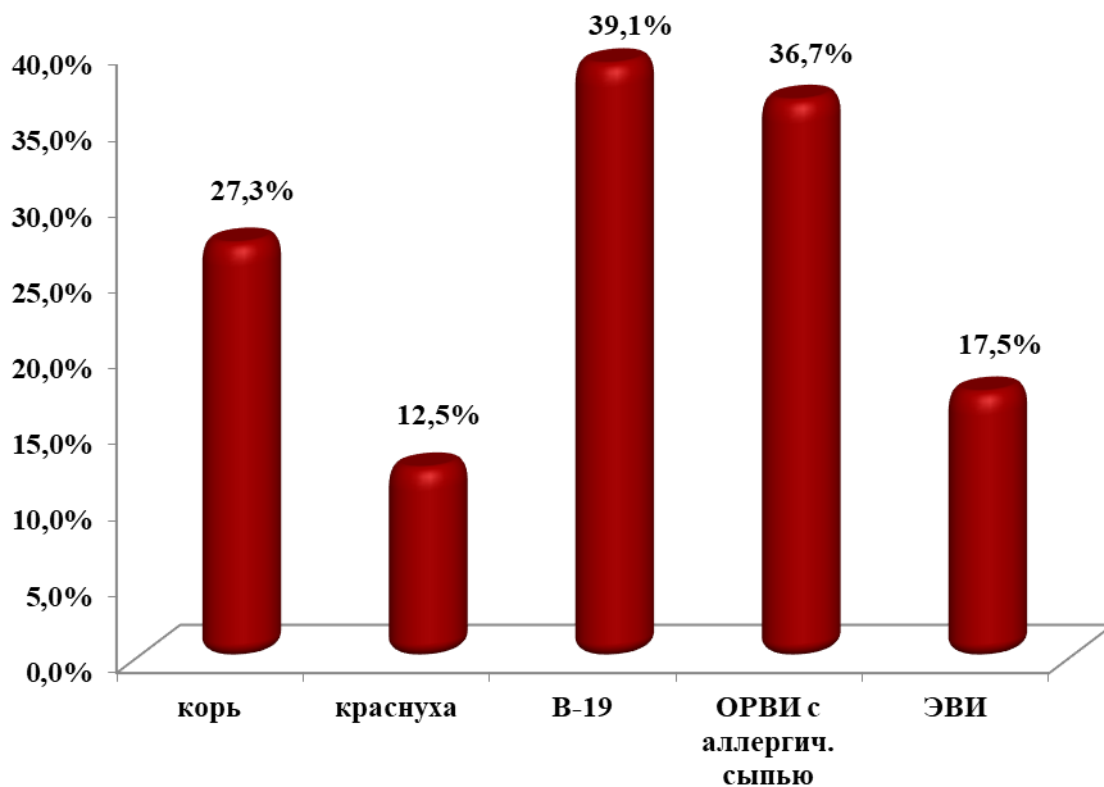


Рисунок 3.4.1 - Частота использования антибактериальной терапии на догоспитальном этапе у больных корью и кореподобными экзантемами

Как видно из рисунка 3.4.1 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 АБТ приводило в некоторых случаях к выработке резистентности к данным препаратам, ранней сенсibilизации организма ребенка и развитию различных аллергических проявлений на фоне течения вирусных инфекций.

Показанием для назначения АБТ в стационаре, как правило, служило наложение вторичной бактериальной инфекции, развитие таких бактериальных осложнений, как пневмония, вторичный круп, гнойный тонзиллит и др. В тоже время, согласно клинического протокола МЗ КР, АБТ при кори назначается при тяжелой форме заболевания, а также у детей

раннего возраста (первых двух лет жизни). Но несмотря на это, в условиях стационара также прослеживалась тенденция к необоснованно завышенным показаниям к назначению АБТ у детей и подростков с корью и кореподобными экзантемами (рисунок 3.4.2).

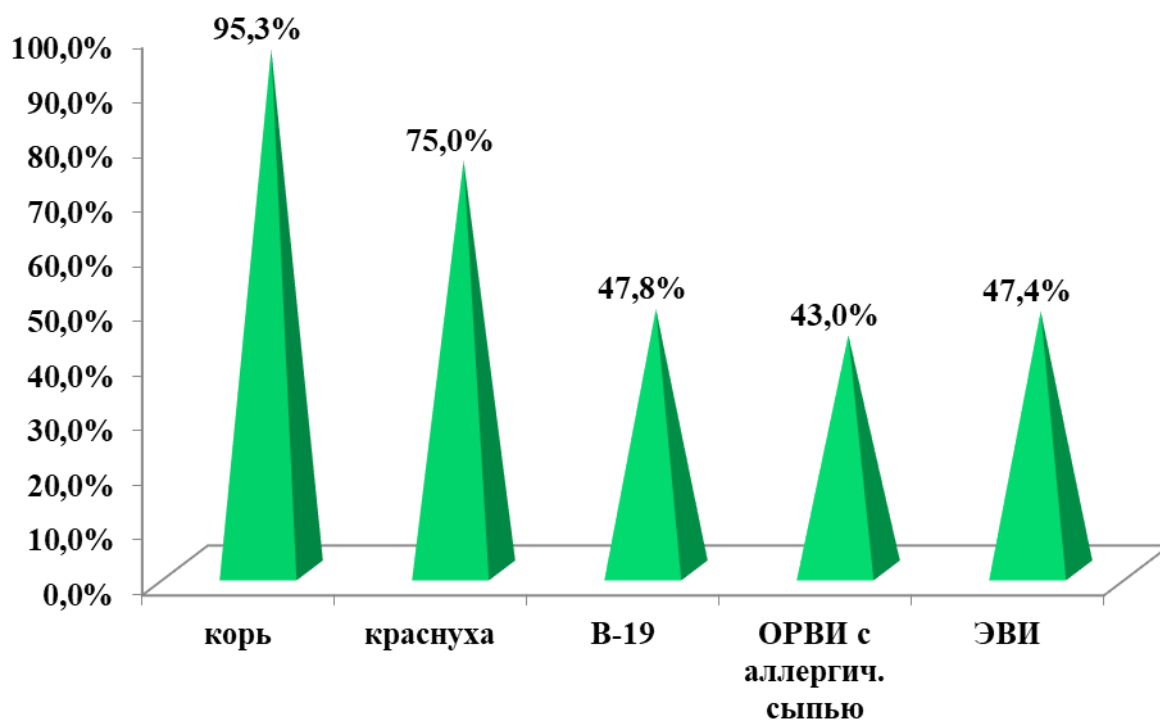


Рисунок 3.4.2 - Частота назначения АБТ у больных корью и кореподобными экзантемами в условиях стационара

Так при кори антибактериальная терапия назначалась в 95,3% (590) случаях заболевания. В лечении краснухи применение антибактериальной терапии выявлено в 75,0% случаев, что, возможно, было связано с трудностью дифференциальной диагностики краснухи от кори в начальный период болезни, а также в связи с тем, что большинство больных были организованными. Эти данные субъективно наталкивали на назначение антибактериальных препаратов с целью профилактики вторичной бактериальной инфекции. В лечение пациентов с диагнозом ОРВИ с аллергической сыпью в условиях стационара также использовали

антибактериальные препараты в 43,0% случаев. Терапия больных с парвовирусной инфекцией В-19 тоже включала антибактериальную терапию в 47,8% случаях в связи с преобладанием тяжелых форм болезни и длительностью течения острого периода болезни. В стационаре РКИБ по тяжести состояния у 47,4% и у больных с энтеровирусной экзантемой проводилась антибактериальная терапия (рисунок 3.4.2).

Схема назначения АБТ была представлена монотерапией, последовательным назначением препаратов и комбинированной терапией (рисунок 3.4.3).

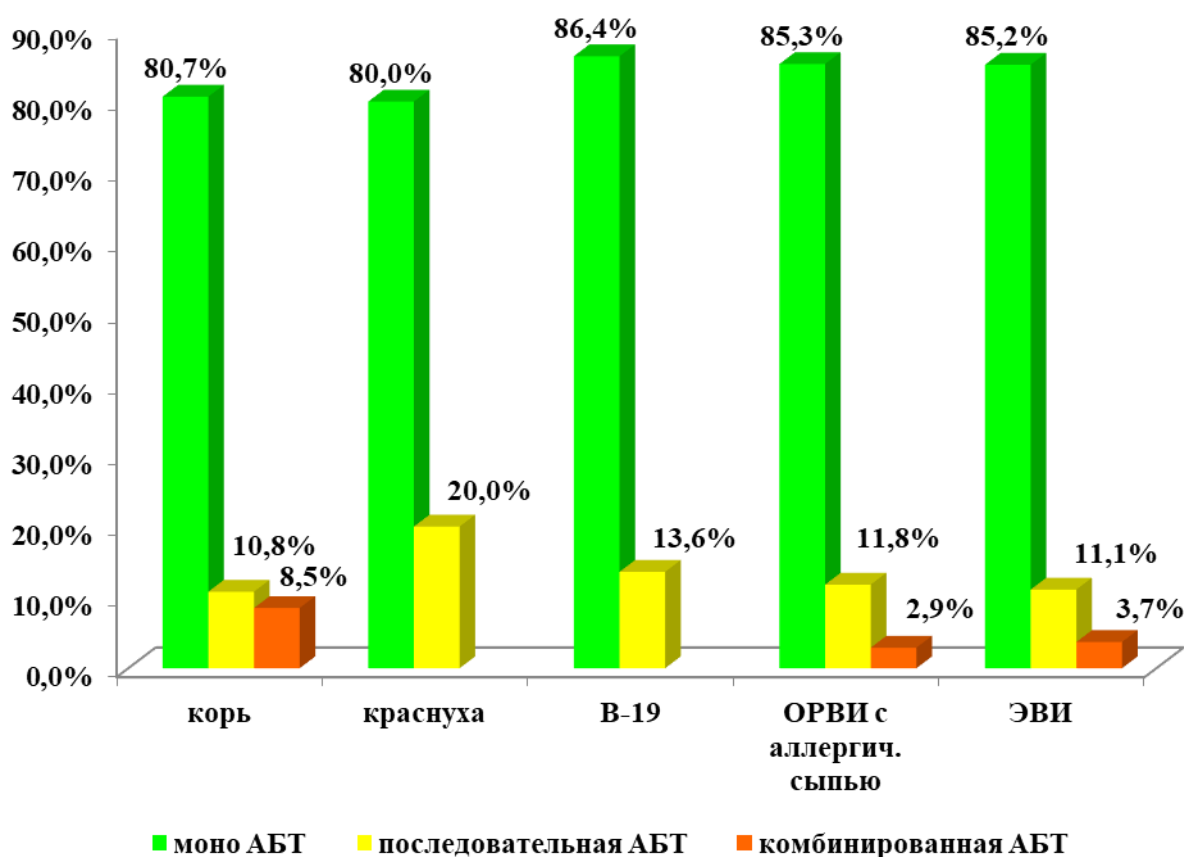


Рисунок 3.4.3 - Антибактериальная терапия у больных с корью и кореподобными экзантемами

У 80,7% больных корью проводилась терапия одним антибиотиком (монотерапия), и у 10,8% больных назначались антибиотики последовательно и комбинированная терапия применялась в 8,5% случаев лечения кори. В

80,0% случаев антибактериальная терапия краснухи проводилась по типу монотерапии, одним препаратом, комбинированная антибактериальная терапия не использовалась. В основном (85,3%), при лечении пациентов из группы ОРВИ с аллергической сыпью использовалась монотерапия, реже, в более тяжелых случаях заболевания назначалась последовательная или комбинированная схема лечения (11,8%; 2,9%). Для лечения парвовируса В-19, в основном (86,4%) назначали антибиотики как монотерапию и в 13,6% - последовательную. Антибактериальная монотерапия была проведена в 85,2% случаев у больных энтеровирусной инфекцией, в 11,1% - комбинированная терапия, что было обусловлено тяжестью состояния и развитием бактериальных осложнений, последовательное назначение антибактериальных препаратов было в 3,7% случаев.

Антибактериальная терапия для лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков имела широкий спектр антибактериальных препаратов (рисунок 3.4.4).

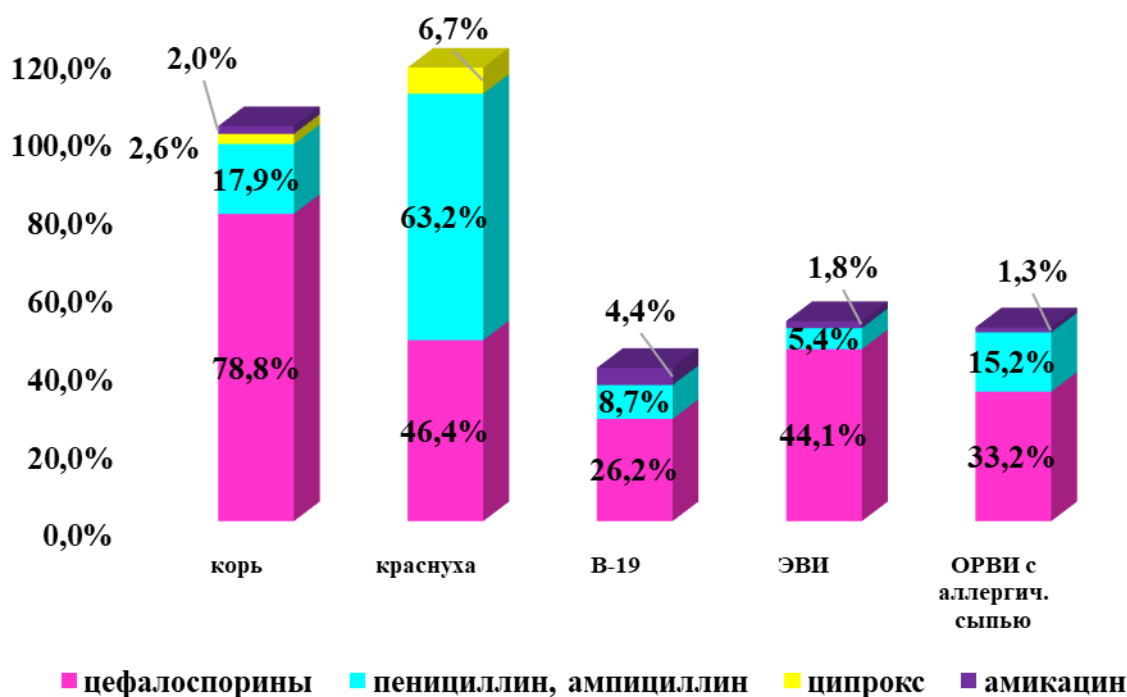


Рисунок 3.4.4 - Спектр назначаемых в стационаре антибактериальных препаратов для лечения кори и кореподобных экзантем

Чаще всего при этом назначали препараты цефалоспоринового ряда, особенно для лечения кори (76,5%), что было связано с частотой развития осложнений, вызванных вторичной бактериальной флорой. В группе кореподобных экзантем также отмечено преобладание цефалоспоринов в схеме лечения. На втором месте по частоте использования как при кори, так и при кореподобных экзантемах отмечено назначение препаратов пенициллинового ряда, в том числе полусинтетические антибиотики (ампициллины). Реже применяли последовательную или комбинированную терапию, что также было связано с развитием бактериальных осложнений, а также внутрибольничным наслоением антибиотикорезистентной флоры.

Длительность курса антибактериальной терапии статистически значимо преобладала при лечении кори ($6,3 \pm 0,1$ дней), что было связано с развитием посткоревой анергии, более длительным пребыванием в стационаре и частотой развития бактериальных осложнений (рисунок 3.4.5).

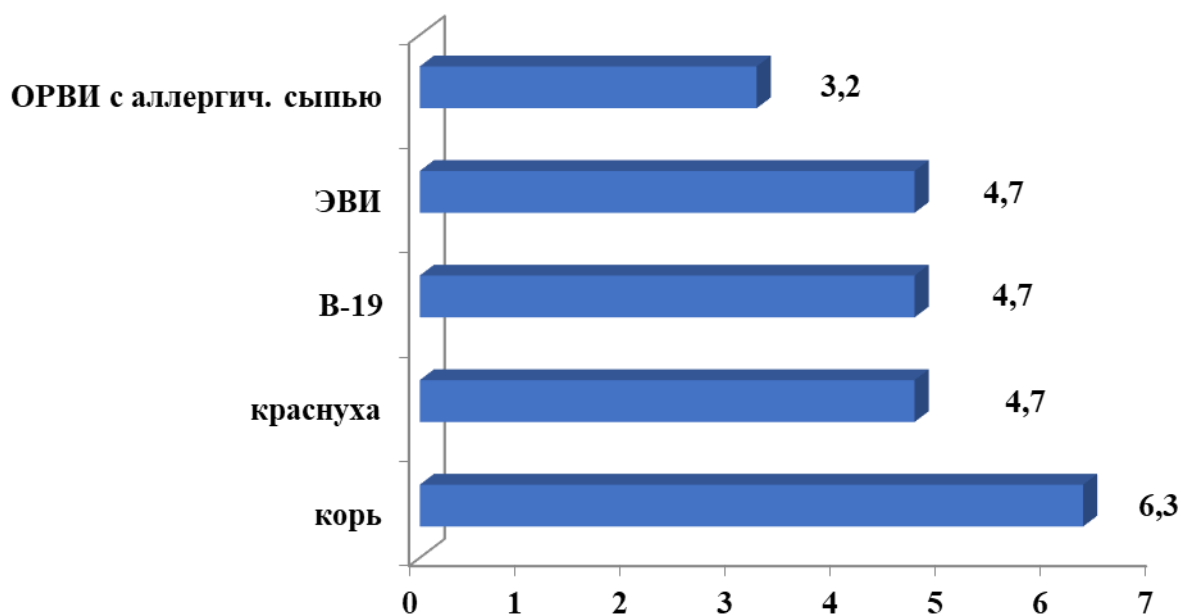


Рисунок 3.4.5 - Длительность проведения курса антибактериальной терапии у больных корью и кореподобными экзантемами в стационаре (дни)

Наименьший курс назначения антибиотиков был отмечен на фоне лечения ОРВИ с аллергической сыпью, где клинические симптомы купировались в течение 2-3-х дней, и после исчезновения аллергических высыпаний на коже больных выписывали домой с улучшением состояния. Длительность антибактериальной терапии в некоторых случаях проводилась до 10 дней, в зависимости от развития неотложных синдромов и осложнений.

В качестве дезинтоксикационной терапии назначалась оральная и парентеральная дезинтоксикация, в зависимости от тяжести состояния больного с корью и другими кореподобными вирусными экзантемами. Парентеральная дезинтоксикационная терапия (рисунок 3.4.6), в основном была представлена физиологическим раствором 0,9% и раствором Рингера, что можно было объяснить необходимостью исключения сыпи аллергического генеза, в связи с этим предпочтение было назначению солевых растворов.

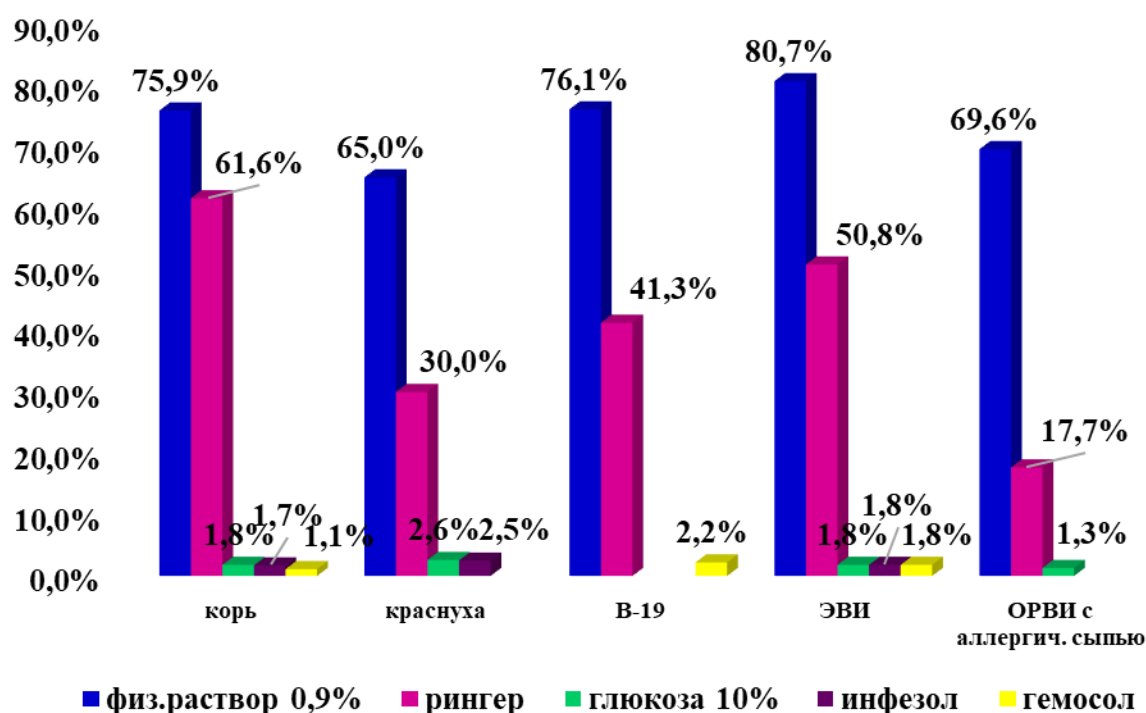


Рисунок 3.4.6 - Спектр растворов, которые были назначены для инфузионной терапии у больных с корью и кореподобными экзантемами

Другие растворы, такие как 10% раствор глюкозы, инфезол, гемосол, реополиглюкин применяли намного реже, в большей степени при тяжелых и осложненных формах кори и кореподобных экзантемах у детей и подростков.

Длительность проведения парентеральной дезинтоксикационной терапии статистически значимо преобладала при лечении кори (рисунок 3.4.7), на втором месте была парвовирусная инфекция В-19, реже аллергические проявления и краснуха. Самый короткий курс инфузионной терапии отмечен при энтеровирусной экзантеме, т.к. она чаще всего сопровождалась коротким лихорадочным периодом (до 3-х дней) и умеренно выраженными симптомами интоксикации, что не требовало подключения инфузионной терапии.

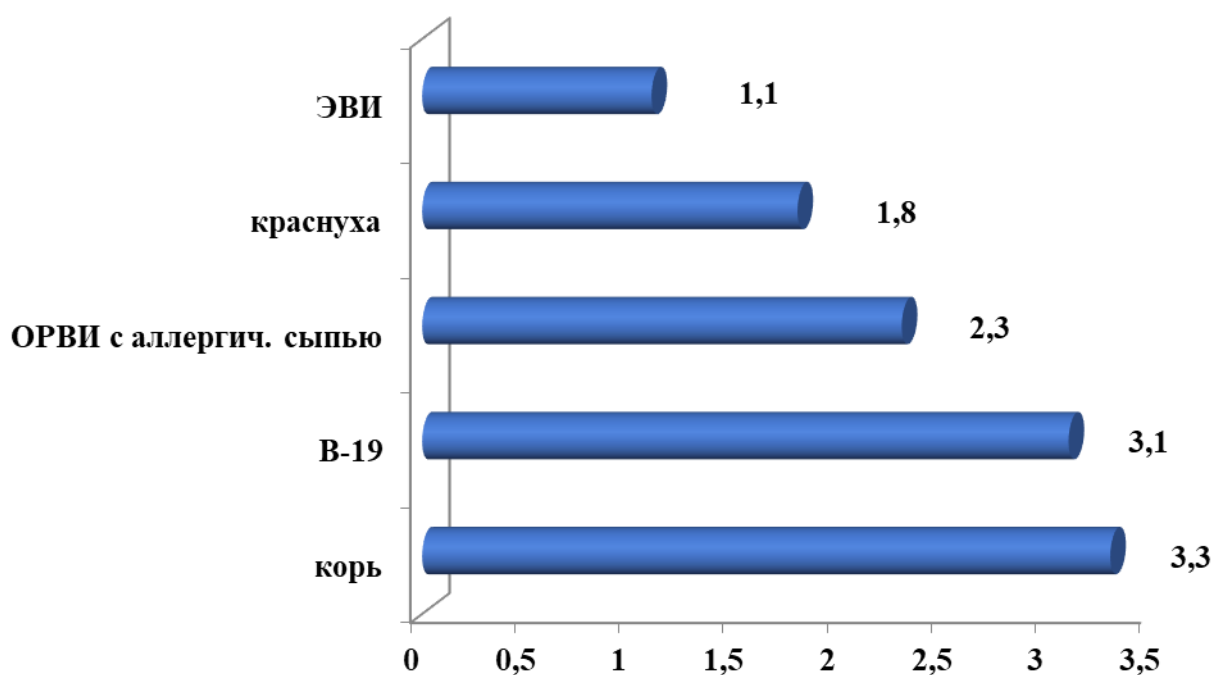


Рисунок 3.4.7 - Длительность проведения курса инфузионной терапии у больных корью и кореподобными экзантемами в стационаре (дни)

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.

Применение гормональной терапии (глюкокортикостероиды: преднизолон, дексаметазон) чаще всего выявлено в группе больных ОРВИ с аллергической сыпью (77,2%), что связано с назначением препарата в качестве десенсибилизирующего средства (рисунок 3.4.8).

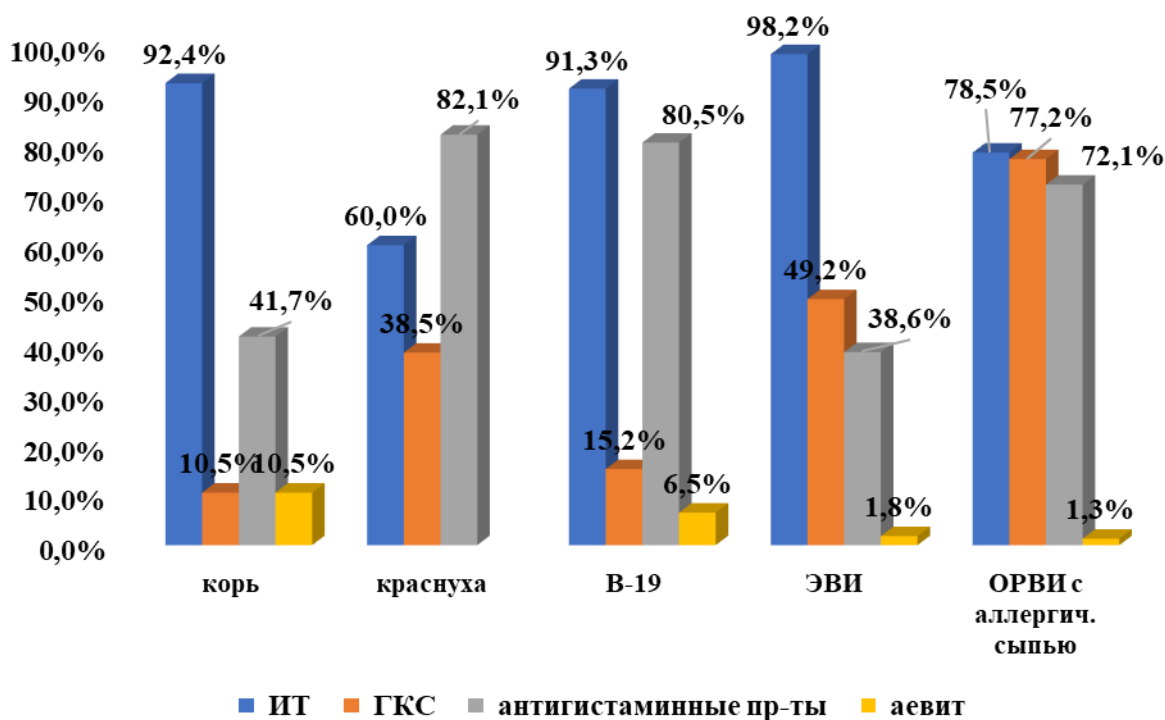


Рисунок 3.4.8 - Патогенетическая и симптоматическая терапия кори и кореподобных экзантем

Антигистаминные препараты назначались больным краснухой, что можно объяснить низкой настороженностью врачей к этому заболеванию, в результате чего, первоначальный диагноз звучал как аллергическая сыпь. На втором месте также была парвовирусная инфекция В-19, что связано с большей частотой встречаемости кожного зуда на фоне данного заболевания, а также длительным, персистирующим течением этой инфекционной патологии.

По рекомендациям ВОЗ, детям с диагнозом корь необходимо было назначать витамин А, который применялся нами практически во всех

наблюдаемых группах, за исключением больных с краснухой. Это можно объяснить поражением слизистых глаз, с развитием конъюнктивита, а также поражение слизистых полости рта, при кори и энтеровирусной инфекции (стоматит).

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 ожидаемой посткоревой анергии и высокой вероятности наложения вторичной бактериальной инфекции у детей раннего возраста, в форме комбинированной АБТ (8,5%) и длительно ($6,3 \pm 0,1$ дней).

Монотерапия АБТ 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.

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.

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).

Результаты наших исследований, выявленные в процессе лечения были внедрены при разработке клинических протоколов по диагностике, лечению и профилактике кори и краснухи в Кыргызской Республике в августе 2022 года. 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.

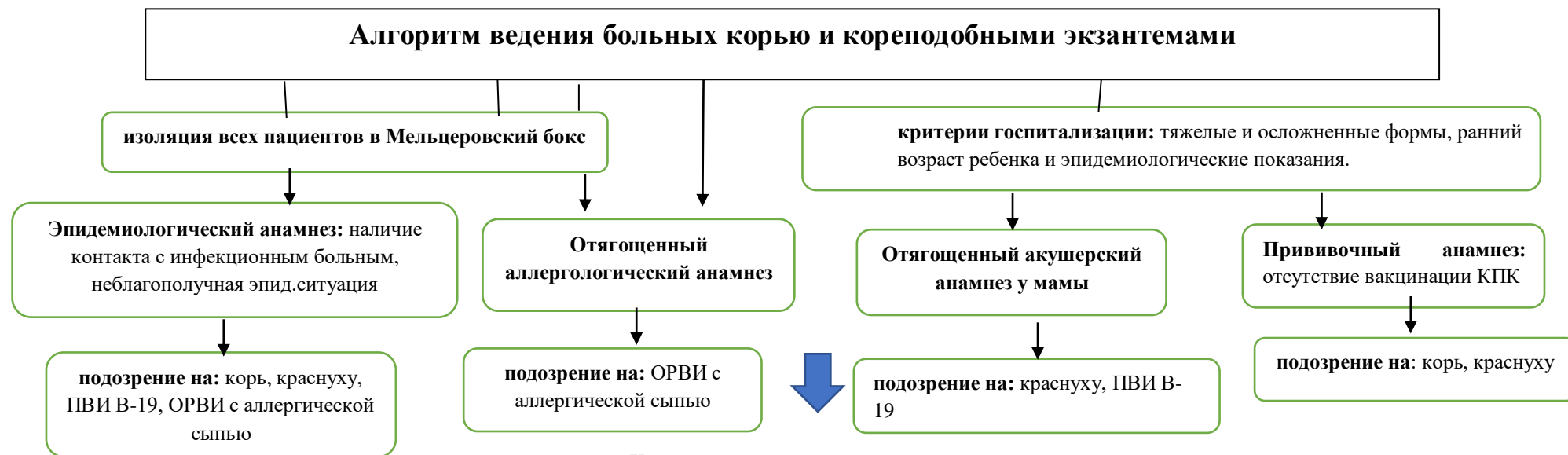
Таблица 3.4.1 – Сравнительная характеристика лечения у больных корью и кореподобными вирусными экзантемами

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	$P_{1-3}<0,001$; $P_{1-4}<0,001$; $P_{2-3}<0,001$; $P_{2-4}<0,001$

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, исключаящие внутрибольничные инфицирования. 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. Учитывая физиологические особенности детей до года (незрелость иммунной системы), частоту анергии при кори и развитие осложнений у детей раннего возраста, 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.

Алгоритм ведения больных корью и кореподобными 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

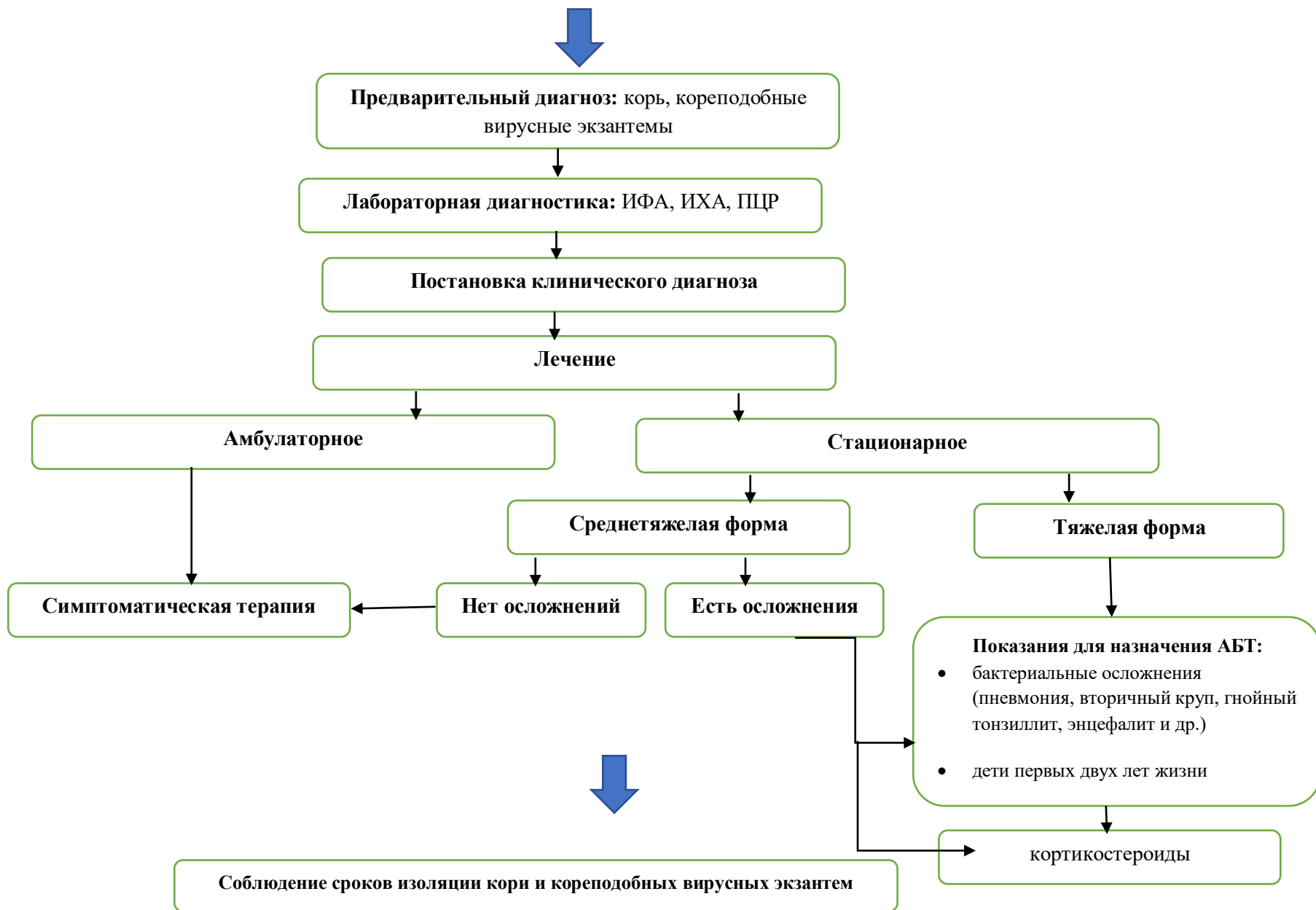
+++ выраженный признак

+ слабовыраженный признак

++ умеренно-выраженный признак

- отсутствие признака

Алгоритм ведения больных корью и кореподобными вирусными экзантемами (продолжение)



Таким образом, все пациенты, поступившие в РКИБ с клиникой кори и кореподобных экзантем получали комплексное лечение, включающее режим, диету и медикаментозную терапию. Больные с легкими и среднетяжелыми формами кори и кореподобными заболеваниями лечились амбулаторно, под наблюдением участкового врача, соблюдая эпидемиологический режим.

Показаниями для госпитализации были ранний возраст, тяжесть болезни и эпидемиологические показания.

Анализ проведенной антибактериальной терапии больным с корью и кореподобными экзантемами свидетельствует о ее нерациональном применении с использованием разных групп антибиотиков.

Поэтому, учитывая полученные данные, анергию при кори, а также иммуносупрессию при парвовирусной инфекции следует рекомендовать следующее:

- в стационаре, с профилактической целью развития осложнений показаны антибиотики детям раннего возраста при кори и парвовирусной инфекции;
- при других кореподобных заболеваниях антибиотики показаны при развитии бактериальных осложнений и неотложных состояний или сопутствующей бактериальной инфекции.

Выбор антибиотиков зависит от этиологического фактора осложнений и тяжести состояния, а также возраста больного.

При трудности исключения выраженного аллергического компонента у ребенка с ОРИ необходимо использовать глюкокортикостероиды в сочетании с антигистаминными препаратами, что позволит исключить кореподобные заболевания инфекционной природы.

В качестве дезинтоксикационной терапии необходимо назначать парентеральную дезинтоксикацию при тяжелых формах кори и других кореподобных заболеваний, в основном физиологическим раствором 0,9% и раствором Рингера, для исключения аллергических реакций.

С целью профилактики кори и краснухи необходимо проводить вакцинацию 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. Однако, при внутрибольничном контакте тяжелых больных с бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией проведение вакцинации по контакту нежелательно из-за вероятности ухудшения основного заболевания.

Учитывая физиологические особенности детей до года (незрелость иммунной системы), частоту анергии при кори и развитие осложнений у детей раннего возраста, 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.

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

б. 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 противокорьевого гаммаглобулина 3 мл (2 дозы), не позднее 3-4-го дня с момента контакта.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Абдикаримов, С. Т.** Достижения и перспективы борьбы с корью в Кыргызской Республике [Текст]: автореферат дисс...канд. мед. наук / С. Т. Абдикаримов. – Алматы, 1999.
2. **Аликеева, Г. К.** Корь [Текст] / Г. К. Аликеева, Н. Д. Ющук, А. В. Сундуков и др. // Лечащий врач. – 2011. - № 6. – С.82-85.
3. **Анохин, В. А.** Парвовирусная инфекция у детей. [Текст] / В. А. Анохин, А. М. Сабитова, Т. А. Аглямова и др. // Детские инфекции. - 2019. – Т.18(1). – С.22-28.
4. **Антипова, А. Ю.** Скрининговое исследование плазмы крови доноров на маркеры парвовирусной инфекции [Текст] / А. Ю. Антипова, О. Н. Никишов, И. В. Хамитова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 2. – С.171–174.
5. **Антипова, А. Ю.** Вирус краснухи и его тератогенное действие. Патогенез, клиника, диагностика, профилактика синдрома врожденной краснухи [Текст] / А. Ю. Антипова // Инфекция и иммунитет. – 2011. - Т.1, № 2.- С. 131–134.
6. **Антипова, А. Ю.** Значимость лабораторной диагностики парвовирусной В19 инфекции для решения задач практического здравоохранения [Текст] / А. Ю. Антипова // Проблемы мед.микологии. – 2023. – Т.25. - №2. - С.81.
7. **Антипова, А. Ю.** Лабораторная диагностика парвовирусной инфекции в системе эпидемиологического надзора за экзантемными заболеваниями [Текст] / А. Ю. Антипова, И. Н. Лаврентьева, М. А. Бичурина и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2012. – Т.2(63). – С.26-29.
8. **Антипова, А. Ю.** Парвовирусная инфекция. Значимость и возможность специфической профилактики [Текст] / А. Ю. Антипова, И. В. Хамитова, О. Н. Никишов и др. // Медицинская иммунология. - 2015. – Т.17, №S. – С. 153.

9. **Антипова, А. Ю.** Случай парвовирусной В19 инфекции и иммунодефицитного состояния у пациента с синдромом Жильбера [Текст] / А. Ю. Антипова, В. Г. Дробышевская, И. В. Хамитова // Медицинская иммунология. – 2021. – Т.23, №5. – С.1177-1182.
10. **Антипова, А. Ю.** Частота встречаемости маркеров парвовирусной В19-инфекции у разных групп населения северо-западного федерального округа [Текст] / А. Ю. Антипова, И. В. Хамитова, О. Н. Никишов и др. // В сборнике: Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения. Мат. Всероссийск.науч.-практ.интернет-конф. молодых уч.и спец. Роспотребнадзора с международным участием. – 2018. – С.7-11.
11. **Астапов, А. А.** Корь у новорожденного ребенка [Текст] / А. А. Астапов, В. Н. Мельникова, Е. Ю. Свирчевская // Здоровоохранение. – 2013.- № 2.- С. 62-63.
12. **Баймуратова, Е. Г.** Клиника кори у детей в условиях вспышечной заболеваемости [Текст] / Е. Г. Баймуратова, Ю. О. Харченко, Ю. Б. Хаманова // В сб.: Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения Мат. II Межд.(72 Всерос.) науч.-практ.конф. молодых уч.и студ. II Всерос.форума мед.и фарм.вузов "За качественное образование". – 2017. – С.608-611.
13. **Балтаева, А. У.** Эпидемиологическое состояние по энтеровирусной инфекции среди детей города Алматы [Текст] / А. У. Балтаева, Д. Б. Бекказинова, Г. А. Арынова и др. // Вест.КазНМУ. – 2020.- №3. – С.344-346
14. **Баялиева, М. М.** Диагностика и лечение кори у детей в период эпидемической вспышки в 2014-2015 годы [Текст] / М. М. Баялиева, Я. А. Смеликов // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. 2015.- №12(23). [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2839>. – Загл.с экрана.

15. **Белан, Ю. Б.** Парвовирусная инфекция В19 [Текст] / М. В. Старикович // Лечащий врач. – 2014. - № 11. – С.50.
16. **Белгородова, Н. В.** Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности [Текст] / Н. В. Белобородова, Д. А. Попов // Пособие для врачей. – 2008. – С.43-48.
17. **Белых, С. И.** Случай сочетания иммунологической неэффективности лечения вич-инфекции с парвовирусной инфекцией [Текст] / С. И. Белых, О. И. Плотникова, Т. В. Торовкова и др. // В сб.: Молекулярная диагностика 2017. Сб.тр.IX Всерос.науч.-практ.конф.межд.участием. – 2017. – Т.1. – С.449-450.
18. **Бельтикова, А. А.** Клиническая характеристика вспышки кори (генотип D8) [Текст] / А. А. Бельтикова, Э. А. Кашуба, М. М. Маркина и др.// Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: мат. XIII конгресса детских инфекционистов России 11—13 декабря 2014 г. — 2014. — С. 10.
19. **Беляев, А. Л.** Особенности эпидемиологии и профилактики высококонтагиозных вирусных инфекций (корь, эпидемический паротит, краснуха) [Текст] / А. Л. Беляев // Pest Management. – 2012. -№ 2 (82). – С. 11-16.
20. **Бердинский, В. А.** Успешное лечение апластической анемии, индуцированной парвовирусной инфекцией, после трансплантации почки [Текст] / В. А. Бердинский, Л. Ю. Артюхина, Е. С. Иванова и др. // Вест. трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т.18. - №5. – С.153.
21. **Бичурина, М. А.** Заболеваемость краснухой на северо-западе России на этапе элиминации инфекции [Текст] / М. А. Бичурина, И. Н. Лаврентьева, Н. В. Железнова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т.4.- № 3. – С.249-256.
22. **Богданова, М. В.** Семейная вспышка парвовирусной инфекции [Текст] / М. В. Богданова, В. В. Малеев, О. Ю. Шипулина и др. // Инфекционные болезни. – 2015. – Т.13, №1. – С.84–87

23. **Бойко, М. С.** Сравнительный анализ течения кори в алтайском крае у взрослых и детей [Текст] / М. С. Бойко, О. В. Бесхлебова, Е. С. Ницета и др. // *Scientist (Russia)*. – 2019. - № 4(10). – P. 56.
24. **Бондаренко, Н. П.** Клинико-эпидемиологические аспекты В19-парвовирусной инфекции при беременности (клиническое исследование) [Текст] / Н. П. Бондаренко, В. П. Лакатош, В. В. Белая и др. // *Health of woman*. 2015. – V.6(102). – P.89–93.
25. **Бондаренко, Н. П.** Клинические аспекты В19-парвовирусной инфекции во время беременности и риск для плода [Текст] / Н. П. Бондаренко, В. П. Лакатош, Я. М. Витовский и др. // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2014. - № 4 (34). – С.77-85.
26. **Бондаренко, Н. П.** Эхографическая симптоматика внутриутробного инфицирования плода парвовирусом В19 [Текст] / Н. П. Бондаренко, С. В. Осадчук // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2018. – Т.8, № 1. – С.76-84.
27. **Бондаренко, Н. П.,** Факторный анализ риска инфицирования и реализации осложнений парвовирусной инфекции В19 во время беременности [Текст] / Н. П. Бондаренко, О. Б. Тонковид, С. В. Осадчук // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2021. – Т.11, №6. – С.773-780.
28. **Борисов, А. Г.** Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях [Текст] / А. Г. Борисов, А. А. Савченко, И. В. Кудрявцев // *Инфекция и иммунитет*. – 2015. – Т.5(2). – С.148-156.
29. **Бурашникова, И. П.** Эпидемиологическая ситуация по кори в омской области в период элиминации [Текст] / И. П. Бурашникова, М. А. Вайтович, А. С. Крига и др. // *Национальные приоритеты России*. – 2017. - №4. – Т. 26. – С.140-144.
30. **Бучкова, Т. Н.** Заболеваемость корью, краснухой и паротитом на территории Саратовской области в 2001-2013гг. [Текст] / Т. Н. Бучкова, Н.

- И. Зрячкин, С. А. Хмилевская // Детские инфекции. – 2014. – Т.13, № 4. – С.27-29.
31. **Быстрякова, Л. В.** Инфекционные экзантемы у детей [Текст] / Л. В. Быстрякова. — М.: Медицина, 1982 г. — 216 с.
32. **Варюшина, Е. А.** Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации [Текст]: дис...д-ра биол.наук / Е. А. Быстрякова Спб., 2012. – 256 с.
33. **Вахитова, Л. Ф.** Клинический случай врожденной парвовирусной инфекции у новорожденного ребенка [Текст] / Л. Ф. Вахитова, Ф. М. Казакова, Г. Ф. Абдульмянова и др. // Практическая медицина. – 2019. – Т.17, № 8. – С.125-128.
34. **Всякая, Т. В.** Роль противоэпидемических мероприятий в предупреждении заболеваемости корью в организованном коллективе [Текст] / Т. В. Всякая // Научно-мед.вест.Центрального Черноземья. - 2014. -№ 57. – С.128-131.
35. **Галич, Е. Н.** Фагоцитоз и гуморальный иммунитет у детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа [Текст] / Е. Н. Галич, И. Л. Соловьева, А. А. Гусельман и др. // Педиатрия. – 2019. - № 5(160).
36. **Герасимова А. Г.** Эпидемиологический надзор за корью: итоги и перспективы [Текст] / А. Г. Герасимова, О. В. Цвиркун, Н. В. Тураева и др. // Биозащита и биобезопасность. – 2011. – Т.3, № 2. – С.49-52.
37. **Гилязова, Д. Г.** Парвовирусная инфекция: что нужно знать беременным женщинам? [Текст] / Д. Г. Гилязова // Поликлиника. – 2013. - №1-3. – С.54-55.
38. **Голубкова, А. А.** Корь. Характеристика эпидемического процесса и его детерминант в условиях реального времени (на примере вспышки кори в Екатеринбурге в 2016 г. [Текст] / А. А. Голубкова, Т. А. Платонова, А. Н. Харитоновна и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. - №6(97). – С.54-58.

39. **Голубкова, А. А.** Эпидемический процесс коревой инфекции в период ее элиминации и стратегические направления контроля в условиях реального времени [Текст] / А. А. Голубкова, Т. А. Платонова, А. Н. Харитоновна и др. // Пермский мед. журнал. – 2017. – Т. XXXIV, № 4. – С. 67-73.
40. **Григорьев, К. И.** Корь: что впереди – ликвидация инфекции или эпидемия? [Текст] / К. И. Григорьев // Мед. сестра. – 2012. - №7. – С. 9-13.
41. **Гришаева, А. А.** Клинический случай парвовирусной инфекции [Текст] / А. А. Гришаева, Ж. Б. Понежева, Л. И. Гоманова и др. // Лечебный врач. – 2020. - Т. 23(11). – С. 32-34.
42. **Гуссоева, И. Г.** Клинико-эпидемиологические особенности кори у детей в республике Северная Осетия-Алания на современном этапе [Текст] / И. Г. Гуссоева, Б. З. Албегова, Т. М. Муртазова и др. // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: мат. XIII конгресса детских инфекционистов России 11—13 декабря 2014 г. — 2014. — С. 25.
43. **Дмитриева, Е. Е.** Парвовирусная инфекция. Особенности клинического течения и эпидемиология [Текст] / Е. Е. Дмитриева, Н. О. Кравченко, Л. П. Блажня // В кн.: Сб. тез. 83-ей межрег. науч.-практ. конф. с межд. участием студ. научного общ. им. Проф. Н. П. Пятницкого. – 2022. – С. 256-259.
44. **Доброхотова, А. И.** Корь и борьба с ней [Текст] / А. И. Доброхотова. — М.: Медгиз, 1959. — 160, [20] с.
45. **Доскин, В. А.** Малый атлас детских инфекций. Корь [Текст] / В. А. Доскин. — М.: Династия, 2012. — 80 с.
46. **Дранник, Г. Н.** Клиническая иммунология и аллергология [Текст]: пособие / Г. Н. Дранник. - 4-е изд., доп. – К.: Полиграф плюс, 2010.- 547 с.
47. **Ермолович, М. А.** Динамика эпидемического процесса парвовирусной инфекции в республике Беларусь (2005-2016) [Текст] / М. А. Ермолович, А. М. Дронина, Е. О. Самойлович и др. // Журнал Гродненского ГМУ. – 2017.- Т. 15(4). – С. 414-418.

48. **Ермолович, М. А.** Внутриутробная гибель плода, обусловленная парвовирусной инфекцией [Текст] / М. А. Ермолович, С. Ф. Кураленя, С. К. Клецкий и др. // Здоровоохранение. – 2016. - №8. – С.66-70.
49. **Ермолович, М. А.** Распространенность IgG-антител к парвовирусу В19 среди жителей Республики Беларусь [Текст] / М. А. Ермолович, А. М. Дронина, Е. О. Самойлович // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2014. - № 2 (75). – С.27-32.
50. **Ермолович, М. А.** Частота возникновения неиммунной водянки плода парвовирусной этиологии на разных стадиях эпидемического процесса инфекции [Текст] / М. А. Ермолович, Е. О. Самойлович, М. В. Белуга и др. // Здоровоохранение (Минск). – 2022. - №8(905). – С.16-22.
51. **Железникова, Г. Ф.** Иммуноглобулин Е при вирусных инфекциях человека [Текст] / Г. Ф. Железникова // Рос.иммун.журнал. – 2014. – Т.8(17), № 2. – С.152-166.
52. **Жеребцова, Н. Ю.** Особенности эпидемиологии кори на современном этапе в Белгородской области [Текст] / Н. Ю. Жеребцова, В. И. Евдокимов, Е. В. Щибрик // Научные вед.Сер.Мед. Фарм. – 2014. - № 4(175). – Вып.25. – С.253-257.
53. **Зайцева, И. А.** Корь. Инфекционные болезни: национальное руководство. [Текст] / И. А. Зайцева, под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 801—809.
54. **Иванова, В. А.** Клинико-эпидемиологическая характеристика вспышки кори у детей в астраханской области в 2019 году [Текст] / В. А. Иванова, А. В. Красилова // В кн. Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания Тез.VI Всерос. Междисцип. науч.-практ.конф.с межд.участием. – 2019. – С.100-101.
55. **Ильенко, Л. И.** Клинический случай поражения кожи при парвовирусной инфекции [Текст] / Л. И. Ильенко, А. Г. Пашинян, В. Ю. Васенова // Детские инфекции. – 2018. – Т.17(3). – С.68-71.

- 56.Интерлейкин-8 — ИФА — БЕСТ. Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-8. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://vector-best.kiev.ua/drupalcon/uploads/2020/08/interlejkjn-8-ifa-best.pdf>. – Загл.с экрана.
- 57.**Иоанниди, Е. А.** Клинико-эпидемиологические особенности кори у взрослых на территории Волгоградской области в 2011—2012 гг. [Текст] / Е. А. Иоанниди, С. Ф. Попов, О. В. Александров и др. // Вест.ВолгГМУ. – 2012. – Вып.3(43). – С.60-62.
- 58.**Казмирчук, В. Е.** Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями [Текст] / В. Е. Казмирчук, Л. В. Ковалчук, Д. В. Мальцев. - 2-е изд., переработ. и доп. — К.: ВСИ Медицина, 2012. — 520 с.
- 59.**Калмыкова, А. С.** Клинический случай парвовирусной инфекции у ребенка на фоне хронического течения герпетической инфекции (ВЭБ+ЦМВ) [Текст] / А. С. Калмыкова, А. Э. Абдуллина, А. Н. Медведева // В сб.: Детское здравоохранение: современность, инновации и перспективы. – 2021. – С.73-78.
- 60.**Каплина, С. П.** Вакцинопрофилактика кори у детей с патологией центральной нервной системы [Текст] / С. П. Каплина, С. М. Хариг, О. В. Голева и др. // Журнал инфектологии. – 2012. - Т.4.- № 2. – С.51-55.
- 61.**Каплина, С. П.** Эффективность и безопасность вакцинации против кори, паротита и краснухи у детей с патологией нервной системы [Текст] / С. П. Каплина, Г. М. Балацкая // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. - № 3 (58). – С.57-60.
- 62.**Каржаубаева, М. А.** Клинический случай подострого склерозирующего панэнцефалита Ван-Богарта [Текст] / М. А. Каржаубаева, А. А. Исабекова // Вест.АГИУВ. – 2016. - №2. – С.20-24.

63. **Каширина, Э. А.** Парвовирусная инфекция В19 у детей в практике врача участкового-педиатра [Текст] / Э. А. Каширина, А. А. Рубцова, Н. М. Югай и др. // Мед.совет. – 2016. - №07. – С.120-123.
64. **Кириенко, В. Т.** Парвовирусная инфекция В19V: обзор литературы [Текст] / В. Т. Кириенко, И. А. Зайцев, В. В. Потий и др. // Актуальная инфектология. – 2019. – Т.7(5). – С.243-251.
65. **Киценко, О. С.** «Болезнь большого города» – корь: история проблемы и поиска решений в XX веке [Текст] / О. С. Киценко // Волгоградский науч.-мед. журнал. – 2016. - №2. – С.33-36.
66. **Климович, Н. В.** Гематологическая форма течения парвовирусной В19 инфекции [Текст] / Н. В. Климович, В. А. Матвеев, М. А. Ермолович и др. // В сб.: Научная и техническая информация в планировании и осуществлении научных исследований и реализации проектов. Sp.zo.o. «Diamond trading tour». – 2014. – С.106-112.
67. **Климович, Н. В.** Клинико-эпидемиологическая характеристика Парвовирусной В19 инфекции в современных условиях [Текст]: автореферат дис....канд.мед наук / Н. В. Климович. – М., 2017. – 22 с.
68. **Климович, Н. В.** Частота выявления и значение парвовирусной В19 инфекции у пациентов с гематологической патологией и с острыми экзантемными заболеваниями [Текст] / Н. В. Климович, В. А. Матвеев, М. А. Ермолович и др. // Клиническая инфектология и паразитология. – 2013. - № 2(05). – С.125-128.
69. Клинический протокол диагностики и лечения первичные иммунодефициты с дефектом системы фагоцитоза Республика Казахстан от «29» сентября 2016 года Протокол №11, с.20. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/. – Загл.с экрана.
70. **Коленчукова, О. А.** Функциональная активность моноцитов крови в ответ на метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* [Текст] /

- О. А. Коленчукова, Н. И. Сарматова, А. В. Мошев // Инфекция и иммунитет. - 2020. – Т.10, № 3. – С.551–557.
71. **Короткова, В. А.** Вопросы эпидемиологического надзора и профилактики кори, краснухи в Приморском крае [Текст] / В. А. Короткова, Т. Ф. Хомичук, М. Ю. Щелканов // Здоровье. Мед.экология.Наука. – 2015. - №4(62). – С.24-129.
72. **Костинов, М. П.** Уровень IgG-антител к вирусу кори в пуповине новорожденных с учетом возраста матери [Текст] / М. П. Костинов, А. Д. Шмитько, И. И. Бочарова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2014. - № 3. – С.30-34.
73. **Котлова, В. Б.** Корь вчера и сегодня [Текст] / В. Б. Котлова, С. П. Кокорев, А. В. Платонова // Электронный науч.-образоват.вест.Здоровье и образование в XXI веке. - 2014. - Т.16, № 10. – С.14-17.
74. **Крамарев, С. А.** Состояние некоторых цитокинов при кори у детей [Текст] / С. А. Крамарев, О. В. Выговская, И. В. Шпак и др. //Актуальная инфектология. – 2019. – Т.7, № 4. – С.196-203.
75. **Кучеров, Е. С.,** Парвовирусная инфекция В 19 у детей [Текст] / Е. С. Кучеров, З. С. Рукавишникова // В кн.: Volgamedscience. Сб. тез.V Всерос.конф.молодых уч.и студ.с межд.участием. Мат.конф.. – 2019. – С.556-557.
76. **Лаврентьева, И. Н.** Выявление случаев парвовирусной инфекции в СЗФО в период реализации программы элиминации кори и краснухи в РФ [Текст] / И. Н. Лаврентьева, А. Ю. Антипова, М. А. Бичурина и др. // Инфекция и иммунитет. – 2017. - №5. – С.594.
77. **Лаврентьева, И. Н.** Выявление случаев парвовирусной инфекции в системе эпидемиологического надзора за экзантемными заболеваниями [Текст] / И. Н. Лаврентьева, А. Ю. Антипова, М. А. Бичурина и др. // Инфекция и иммунитет. - 2016. - Т.6, № 3. – С.219–224.
78. **Лаврентьева, И. Н.** Маркеры парвовирусной инфекции у лиц с экзантемными заболеваниями и в группах риска [Текст] / И. Н.

- Лаврентьева, А. Ю. Антипова, М. А. Бичурина и др. // Журнал инфектологии. – 2019. – Т.11, № 3. – С.110-117.
79. **Лаврентьева, И. Н.** Парвовирус В19 человека: характеристика возбудителя, распространение и диагностика обусловленной им инфекции [Текст] / И. Н. Лаврентьева, А. Ю. Антипова // Инфекция и иммунитет. - 2013. – Т.3, № 4. – С.311–322.
80. **Лисаков, А. Н.** Экспресс-диагностика краснушной инфекции методом прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к белку Е1 вируса краснухи [Текст] / А. Н. Лисаков, Ф. Г. Нагиева, Е. П. Баркова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т.2, № 4. – С. 735–740.
81. **Лобзин, Ю. В.** Справочник по инфекционным болезням у детей [Текст] / Ю. В. Лобзин. —СПб.: СпецЛит, 2013. — 254—258 с.
82. **Лукьяненко, Н. В.** Клинико-эпидемиологические аспекты современной кори в Алтайском крае [Текст] / Н. В. Лукьяненко, Т. В. Сафьянова, В. В. Шевченко и др. // Мед.альманах. – 2015. - № 5(40). – С.122-125.
83. **Любимова, А. В.** Состояние иммунитета к вирусу кори среди различных групп населения [Текст] / А. В. Любимова, М. Д. Злоказов, Л. Ю. Арзамасцева и др. // Инфекция и иммунитет. - 2020. – Т.10. – С.2220.
84. **Мазанкова, Л. Н.** Корь у детей [Текст] / Л. Н. Мазанкова, Л. Ф. Нестерина, С. Г. Горбунов // Рос.вест.перинатологии и пед. – 2012. - №3. – С.49-55.
85. **Макарова, К. О.** Клинические особенности течения кори на современном этапе [Текст] / К. О. Макарова, С. Р. Куанышбаев, А. А. Балдина и др. // Межд.студ.научный вест. – 2015. - №2. – С.54-56.
86. **Макроносова, М. А.** Инфекция и аллергия: две стороны одной медали [Текст] / М. А. Макроносова // Астма и аллергия. – 2015. - №4. – С.9-12.
87. **Малышко, Н. Г.** Парвовирусная инфекция: клинический случай [Текст] / Н. Г. Малышко, И. Н. Павлова, Е. В. Цитко и др. // В сб.Актуальные

- проблемы медицины. Мат.ежегод.итоговой науч.-практ.конф. – 2017. – С. 587-590.
88. **Мамаджанова, Г. С.** Формирование специфического иммунитета к вирусам кори и краснухи у здоровых детей [Текст] / Г. С. Мамаджанова // Здоровоохранение Таджикистана. – 2014. - № 2(321). – С.68-72.
89. **Мамаева, Т. А.** Алгоритм лабораторного подтверждения и дифференциальной диагностики коревой инфекции в период элиминации кори в Российской Федерации [Текст] / Т. А. Мамаева, Н. В. Железнова, М. А. Наумова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т.5, № 1. – С.55–62.
90. **Мамаева, Т. А.** Совершенствование контроля качества исследований методом ИФА при лабораторном подтверждении кори и краснухи на этапе элиминации этих инфекций [Текст] / Т. А. Мамаева, Н. В. Железнова, М. А. Наумова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2017. - Т.7, № 1. – С.69–78.
91. **Маркина, Н. И.,** Изолированная лейкопения, ассоциированная с парвовирусной инфекцией [Текст] / Н. И. Маркина, И. А. Отмахова, В. В. Краснов и др. // Лечение и профилактика. – 2022. – Т.12, №2. – С.99-102.
92. **Мартынова, Г. П.** Энтеровирусная (неполио) инфекция у детей [Текст] / Г. П. Мартынова // Сиб.мед.обозрение. – 2014. - №3. – С.100-106.
93. **Мартынова, Г. П.** Энтеровирусная инфекция у детей: клинико-эпидемиологические особенности на современном этапе [Текст] / Г. П. Мартынова, И. А. Кутищева, Е. Б. Бойцова и др. // Детские инфекции. – 2016. - №3. – С.15-18.
94. **Медведева, В. В.** Клинико-эпидемиологические особенности регистрации парвовирусной инфекции в Донецком регионе [Текст] / В. В. Медведев, Н. П. Скородумова, Н. П. Кучеренко и др. // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – Т.18, № 2. – С.98-101.

95. **Михайлова, Е. В.** Современные особенности течения энтеровирусной инфекции у детей [Текст] / Е. В. Михайлова, И. А. Зайцева, Б. А. Кацаев и др. // *Практ.мед.* – 2010. – Т.7(46). – С.90-91.
96. **Муллаева, Л. Д.** Особенности формирования иммунного ответа на вакцинацию против кори у детей с аллергическими заболеваниями [Текст] / Л. Д. Муллаева, Д. И. Махмудова, З. С. Камалов // *Физиология и патология иммунной системы.* – 2016. – Т.20, № 4. – С.3-13.
97. Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-4 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: Инструкция по применению. www.vector-best.ru. – Загл.с экрана.
98. Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации фактора некроза опухолей-альфа в сыворотке крови [Электронный ресурс]. – Режим доступа: Инструкция по применению. www.vector-best.ru. – Загл.с экрана.
99. **Нажмеденова, А. Г.** Эпидемиологическая ситуация по кори и краснухе [Текст] / А. Г. Нажмеденова, М. Б. Сыздыкова, С. А. Амиреев // *Вест.КазНМУ.* – 2016. - №1. – С.140-143.
100. **Назарова, А. Н.** Особенности течения парвовирусной В19 инфекции на современном этапе [Текст] / А. Н. Назарова, В. Н. Тимченко, Н. В. Павлова и др.// *Педиатр.* – 2017. – Т.8, №S1. – С.М223. – Спецвыпуск.
101. **Назарочкина, О. В.** Эпидемия кори в Астраханской области в 2013—2014 гг. [Текст] / О. В. Назарочкина, В. А. Колоколов, И. А. Ратьева и др. // *Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: мат.ХIII конгр. детских инфекционистов России 11—13 декабря 2014 г.* — 2014. —С. 52.
102. **Никишов, О. Н.** Клинико-лабораторная характеристика парвовирусной инфекции В19 [Текст] / О. Н. Никишов, О. В. Мальцев, А. А. Кузин и др. // *Лечение и профилактика.* – 2027. – Т.7, № 4(24). – С.20-27.

103. **Никишов, О. Н.** Клинико-эпидемиологические особенности и профилактика парвовирусной инфекции [Текст] / О. Н. Никишов, О. В. Мальцев, А. А. Кузин и др. // Военно-мед. журнал. – 2016. – Т.8. – С.45-50.
104. **Никишов, О. Н.** Парвовирусная инфекция – современная проблема в эпидемиологии и клинической медицине [Текст] / О. Н. Никишов, А. А. Кузин, А. Ю. Антипова и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2015. - № 4(83). – С.29-35.
105. **Никишов, О. Н.** Парвовирусная инфекция - актуальная проблема в инфектологии [Текст] / О. Н. Никишов, А. А. Кузин, И. Н. Лаврентьева и др. // Инфекция и иммунитет. – 2017. - №5. – С.375.
106. **Нисевич, Л. Л.** Краснуха [Текст] / Л. Л. Нисевич // Детские инфекции. -2003. - № 2. – С.54-60.
107. **Нисевич, Н. И.** Инфекционные болезни у детей [Текст]: учебник / Н. И. Нисевич, О. В. Шамшева, В. Ф. Учайкин. - 2013. – 688 с.
108. **Новикова, Д. В.** "Маски" парвовирусной инфекции в гематологии [Текст] / Д. В. Новикова, А. В. Кохно, Т. Н. Моисеева и др. // Гематология и трансфузиология. – 2023. – Т.68, № S2. – С.52-53.
109. **Новикова, Д. В.** Парциальная красноклеточная аплазия, вызванная парвовирусной инфекцией и возникшая после лечения лимфомы Ходжкина [Текст] / Д. В. Новикова, А. В. Кохно, Т. Н. Моисеева и др. // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т.67, №S2. – С.266.
110. **Носов, С. Д.** Детские инфекционные болезни [Текст] / С. Д. Носов. – М.: Медицина, 1982. – 416 с.
111. О ситуации по кори в европейских странах и Российской Федерации в 2017 год. Информация роспотребнадзора [Текст] // Пресс релиз от 07.12.2017 / Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. - №6(97). – С.53. <http://www.rosпотребнадзор.ru/>.
112. **Овсянников, Д. Ю.** Дифференциальная диагностика экзантем у детей [Текст] / Д. Ю. Овсянников, Е. Ю. Тимаков, И. Е. Колтунов //

- Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2017. - № 5. – С.12–21.
113. **Отмахова, И. А.** Парвовирусная инфекция у взрослых: клинические проявления и значение бессимптомных форм (клиническое наблюдение) [Текст] / И. А. Отмахова, В. В. Краснов, Б. Я. Гадирова и др. // Практическая мед. – 2019. – Т.17, №8. - С.121-124).
114. **Панасенко, Н.** Ученые выяснили, что корь «стирает» иммунную память организма [Текст] / Н. Панасенко // Российская газета. – 2019. – 02.11.
115. **Панько, Я. В.** Клинико-эпидемическая характеристика вспышки кори у детей в амурской области [Текст] / Я. В. Панько, Л. В. Серебренникова, Р. С. Матеишен и др. // В сб.: Здоровье школьника Посвящается 60-летнему юбилею Амурской гос.акад. – 2012. – С.190-193.
116. **Пахомов, Д. В.** Обоснованный путь безопасной вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, и ВИЧ-инфицированных детей [Текст] / Д. В. Пахомов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т.7, №2. – С.65–70.
117. **Петленко, С. В.** Коррекция вторичных иммунодефицитных состояний у детей при ревакцинации против паротита и кори [Текст] / С. В. Петленко, В. С. Смирнов, Е. Г. Богданова // Рос. Иммунол.журнал. – 2014. - Т.8(17), № 3. – С.851-854.
118. **Петрова, Г. В.** Генерализованный эритематозно-уртикарный дерматит и поражение респираторного тракта как проявление сочетанной парвовирусной В19 и микоплазменной инфекции у ребенка 2 лет [Текст] / Г. В. Петрова, С. С. Агапова, М. В. Мозжухина и др. // Детские инфекции. – 2018. – Т.17(2). – С.66-72.
119. **Поляк-Товт, В. М.** Биохимические и иммунологические маркеры коревой инфекции в ассоциации с глистной инвазией у детей [Текст] / В.

- М. Поляк-Товт, О. М. Горленко, М. А. Поляк // Сиб.мед.журнал. – 2013. - № 7. – С. 120-122.
120. **Попов, Е. А.** Иммунологическая эффективность вакцинации против кори у детей, посещающих организованные детские коллективы [Текст] / Е. А. Попов, О. Н. Злакоманова, М. Г. Москвичева // Рос.иммун.журнал. – 2014. - Т.8(17), № 3. – С.920-922.
121. **Попова, А. Ю.** Изучение уровня иммунитета к вирусу кори в отдельных группах населения Гвинейской Республики в рамках глобальной программы элиминации кори. Сообщение 1 [Текст] / А. Ю. Попова, М. А. Бичурина, И. Н. Лаврентьева и др. // Инфекция и иммунитет. - 2016. - Т.6, № 4. – С. 353–358.
122. **Протасеня, И. И.** Энтеровирусная инфекция у детей в Хабаровске [Текст] / И. И. Протасеня, В. П. Молочный // Детские инфекции. – 2010. - №1. – С.8-12.
123. Протокол Заседание штаба Министерства Здравоохранения по локализации и предотвращению дальнейшего распространения случаев кори в республике от 20.08.2019г., г. Бишкек.
124. **Пьянков, С. А.** Специфическая дифференциальная диагностика кори, краснухи, цитомегаловирусной инфекции и лихорадки денге у российских туристов [Текст] / С. А. Пьянков, Е. В. Иванова, В. А.Терновой и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – Т.19, № 6. – С.16-20.
125. **Редненко, А. В.** Клинико-эпидемиологические особенности парвовирусной инфекции [Текст] / А. В. Редненко, В. М.Семёнов, Т. И. Дмитраченко и др. // Вест.Смоленской ГМА. – 2019. – Т.18, № 3. – С.234-240.
126. **Редненко, А. В.** Острая и персистирующая парвовирусная инфекция [Текст] / В сб.: Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Мат.72-ой научной сессии сотр.ун-та. Витебский ГМУ. - 2017. – С.93-95.

127. **Ризаева, Ф. А.** Сравнительная оценка частоты встречаемости парвовирусной инфекции В19 среди доноров крови и гематологических больных [Текст] / Ф. А. Ризаева, Ш. Г. Сабирова, Д. С. Маткаримова // Вест.гематологии. – 2022. – Т.18, №2. – С.79.
128. **Ризаева, Ф. А.** Особенности частоты встречаемости парвовирусной В19 (PV b19) инфекции у гематологических больных [Текст] / Ф. А. Ризаева, Х. Я. Каримов, К. Т. Бобоев и др. // Вест.гематологии. – 2022. – Т.18, №2. - С.78.
129. **Роппельт, А. А.** Клинические и лабораторные проявления острой парвовирусной инфекции у детей с онкогематологическими заболеваниями (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) [Текст] / А. А. Роппельт, А. П. Васильева, И. И. Калинина // Воп.гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2015. - Т.14, №4. – С.25–31.
130. **Рукавишников, М. Ю.** Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови человека (ИНТЕРЛЕЙКИН -6 - ИФА - БЕСТ) [Текст] / М. Ю. Рукавишников, Н. А. Вараксиным. - 2008. – 10 с. E-mail: vbobtk@vector-best.ru
131. **Садыбакасова, Г. К.** Состояние иммунного статуса у детей с цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / Г. К. Садыбакасова, К. С. Омурзакова // Наука и новые технологии. – 2014. - № 3. – С.91-93.
132. **Самойлович, Е. О.** Надзор за корью в Республике Беларусь: подготовка к верификации элиминации инфекции [Текст] / Е. О. Самойлович // Мед.журнал. – 2014. - № 2(48). – С. 94-99.
133. **Семененко, Т. А.** Особенности проявлений эпидемического процесса кори в Москве в 1992 – 2014 годах [Текст] / Т. А. Семененко, Е. Б. Ежлова, А. В. Ноздрачева // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2015. - № 6 (85). – С.16-22.

134. **Семенов, В. М.** Молекулярно-генетическая диагностика парвовирусной инфекции [Текст] / В. М. Семенов, Т. И. Дмитраченко, А. В. Редненко и др. // В сб.: Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Мат.73-ой научной сессии ВГМУ. Витебский ГМУ. – 2018. - С.115-118.
135. **Сергеева, А. В.** К вопросу об эпидемиологии и диагностике парвовирусной инфекции [Текст] / А. В. Сергеева, Н. Я. Сенягина, Н. В. Саперкин, отв.ред. А. А.Сукиасян // В сб.: Фундаментальные проблемы науки. Сб.ст. Межд.науч.-практ.конф. – 2015. – С.133-135.
136. **Сергеева, Е. В.** Саркоидоз или парвовирусная инфекция? Случай из практики [Текст] / Е. В. Сергеева, Т. В. Суздальцева // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. - №1(12). – С.68-71.
137. **Сергеева, Н. В.** Структура причин непривитости детей против кори, эпидемического паротита и краснухи [Текст] / Н. В. Сергеева, Э. В. Зимина // Сан.врач. – 2013. - № 6. – С.31-35.
138. **Скрябина, С. В.** Вспышка кори в Свердловской области в 2016 году [Текст] / С. В. Скрябина, С. А.Ковязина, С. В. Кузьмин и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2018. - № 2(99). – С.50-56.
139. **Смеликов, Я. А.** Клинико-эпидемиологическая характеристика кори у детей до 1 года [Текст] / Я. А. Смеликов // Вест.КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2012. - № 1. – С.84-87.
140. **Смеликов, Я. А.** Клинико-эпидемиологические особенности кори у детей старше 1 года [Текст] / Я. А. Смеликов, К. Т.Касымбекова, З. К. Джолбунова и др. // Вест.КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2013. - № 2. – С.84-87.
141. **Смеликов, Я. А.** Клинико-эпидемиологические особенности парвовирусной инфекции (В19) у детей [Текст] / Я. А. Смеликов, К. Т. Касымбекова, З. К. Джолбунова и др. // Вест. КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2014. - №4. – С.104-107.

142. **Смеликов, Я. А.** Парвовирусная (В 19) инфекция у детей на современном этапе (обзор) [Текст] / Я. А. Смеликов // Вест.КГМА им.И.К. Ахунбаева. – 2013. - №4-2. – С.20-24.
143. **Соболева, М. К.** Синдром врожденной краснухи – случай из практики [Текст] / М. К. Соболева, Г. В. Косушкина, Т. В. Зорькина и др. // Мать и дитя в Кузбассе. – 2016. - №1(64). – С.55-59.
144. **Соловьева, И. Л.** Вакцинация часто болеющих детей отечественной паротитно-коревой вакциной [Текст] / И. Л. Соловьева, Е. М. Лежень, А. И. Кусельман и др. // Ульяновский мед.-биол.журнал. – 2013. - № 2. – С.20-24.
145. **Соловьева, И. Л.** Вакцинопрофилактика кори и эпидемического паротита у детей в современных условиях [Текст] / И. Л. Соловьев, Е. А. Александрова, Е. М. Лежень и др. // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2013. - № 4. – С.47-53.
146. **Спиридонова, Л. А.** Вспышка парвовирусной инфекции в северо-западном федеральном округе России [Текст] / Л. А. Спиридонова, А. Ю. Антипова, И. Н. Лаврентьева и др. // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т.2, №3. – С.665–668.
147. Справочник MSD. Профессиональная версия. Инфекционная эритема. 2019 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.msmanuals.com/ru/>. – Загл.с экрана.
148. Средние величины и их использование в медицине: учебно-методическое пособие [Текст] / под ред. В. С. Лучкевича — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. — 44 с. <https://szgmu.ru/upload/files>. – Загл.с экрана.
149. **Сылка, О. И.** Напряженность иммунитета к вирусу кори у населения г. Ростова-на-Дону [Текст] / О. И. Сылка, Г. Г. Харсеева, И. А. Леонова // Журнал фонд.мед.и биол. – 2013. - № 1. – С.41-43.
150. **Таджиев, Б. М.** Клинико-патогенетические особенности течения кори у детей вакцинированных против кори и современные подходы к лечению

- [Текст] / Б. М. Таджиев, Х. Н. Ибрагимова, Д. Ю. Варисова и др. // В сб.: Инновации в медицине Мат. I Межд. науч.-практ. конф. – 2019. – С.83-88.
151. **Татаренцева, Э. В.** Особенности клинического течения кори у детей по данным детского инфекционного стационара Самарской городской больницы № 5 [Текст] / Э. В. Татаренцева, Е. С. Гасилина // В сб.: Актуальные проблемы дополнительного профессионального образования и здравоохранения Мат. межрег. науч.-практ. конф. посв. 30-летию Ин-та последипл. образ. Самарского ГМУ. – 2013. – С.391-393.
152. **Тимченко, В. Н.** Актуальные проблемы коревой инфекции [Текст] / В. Н. Тимченко, Т. А. Каплина, О. В. Булина и др. // Педиатр. – 2017. – Т.8, № 3. – С.120–129.
153. **Тимченко, В. Н.** Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения рекомбинантного интерферона альфа-2b в терапии детей, больных корью [Текст] / В. Н. Тимченко, Н. М. Калинина, Е. Б. Павлова и др. // Журнал инфектологии. – 2016. – Т.8, № 3. – С.46-52.
154. **Тимченко, В. Н.** Клинико-эпидемиологическая эволюция и современная терапия кори у детей [Текст] / В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова, О. В. Булина и др. // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 39-46.
155. **Тимченко, В. Н.** Корь у детей в современных условиях [Текст] / В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова, О. О. Федючек и др. // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9, № 6. — С.12.
156. **Тимченко, В. Н.** Корь у детей раннего возраста [Текст] / В. Н. Тимченко, Т. М. Чернова, О. В. Булина и др. // Детские инфекции. – 2015. - №2. – С.52-58.
157. **Титова, Л. В.** Динамика заболеваемости корью и краснухой в Архангельской области на этапе их ликвидации [Текст] / Л. В. Титова, Н. Л. Рогушина, О. В. Самодова и др. // EpiNorth. – 2011. - № 1. – С.10-17.
158. **Тихонова, Н. Т.** Причины роста заболеваемости корью в России в период элиминации инфекции [Текст] / Н. Т. Тихонова, О. В. Цвиркун, А.

- Г. Герасимова и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. - Т.92, № 1. – С.9-14.
159. **Тихонова, Н. Т.** Состояние специфического иммунитета к вирусам кори и краснухи у новорожденных и их матерей [Текст] / Н. Т. Тихонова, О. В. Цвиркун, А. Г. Герасимова и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. - № 6(97).
160. **Топтыгина, А. П.** Влияние особенностей популяционного иммунитета на структуру заболеваемости корью и краснухой [Текст] / А. П. Топтыгина, М. А. Смердов, М. А. Наумова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т.8, № 3. – С.341–348.
161. **Топтыгина, А. П.** Особенности специфического гуморального иммунного ответа против вируса кори [Текст] / А. П. Топтыгина, Т. А. Мамаева, В. А. Алешкин // Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т.3, № 3. - С.243–250. Оригинальные статьи ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва.
162. **Топтыгина, А. П.** Особенности специфического гуморального иммунного ответа против вируса кори [Текст] / А. П. Топтыгина, В. А. Мамаева, В. А. Алешкин // Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т.3, № 3. – С.243–250.
163. **Топтыгина, А. П.** Прогнозирование специфического гуморального иммунного ответа на основании исходных параметров иммунного статуса детей, привитых против кори, краснухи и эпидемического паротита [Текст] / А. П. Топтыгина, В. В. Азиатцева, И. А. Савкин и др. // Иммунология. – 2015. - Т.36, № 1. – С.22-30.
164. **Топтыгина, А. П.** Продукция цитокинов у интактных детей и привитых вакциной "Приорикс" в ответ на стимуляцию антигенами вирусов кори и краснухи [Текст] / А. П. Топтыгина, В. А. Алешкин // Иммунология. – 2011. – Т.32, № 4. – С.200-205.
165. **Топтыгина, А. П.** Регуляция иммунного ответа у детей, привитых против кори, краснухи и эпидемического паротита [Текст] / А. П.

- Топтыгина, Е. Л. Семикина, В. А. Алешкин // Иммунология. – 2012. – Т.33, № 4. – С.177-180.
166. **Топтыгина, А. П.** Формирование и поддержание специфического клеточного иммунного ответа на вакцинацию Приорикс [Текст] / А. П. Топтыгина, Е. Л. Семкина, В. А. Алешкин // Иммунология. – 2013. - № 5. – С.257-261.
167. **Топтыгина, А. П.** Экспрессия рецепторов к вирусу кори cd46 и cd150 на лимфоцитах периферической крови детей, привитых Приорикс [Текст] / А. П. Топтыгина, Е. Л. Семкина, В. А. Алешкин // Рос.иммун.журнал. – 2011. – Т.5(14), № 1. – С.34
168. **Учайкин, В. Ф.** Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее [Текст] / В. Ф. Учайкин, О. В. Шамшева. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 400 с.
169. **Учайкин, В. Ф.** Детские инфекционные болезни [Текст]: учебник / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, О. В. Шамшева. - М.: ГЭОТАР-Медка, 2011. - 688 с.
170. **Учайкин, В. Ф.** Руководство по инфекционным болезням у детей [Текст] / В. Ф. Учайкин. —М.: ГЭОТАР-МЕД. — 2004. — 824 с.
171. **Учайкин, В. Ф.** Руководство по клинической иммунологии [Текст] / В. Ф. Учайкин, О. В. Шамшева. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2006. — 592 с.
172. **Фролов, А. Ф.** Применение нового украинского препарата «Амизон» в педиатрической практике [Текст] / А. Ф. Фролов, В. М. Фролов, И. В. Лоскутова и др. // Перитологія та педіатрія. – 2014. – № 3. – С. 61–63.
173. **Хамитова, И. В.** Алгоритм лабораторной диагностики парвовирусной инфекции в группах риска [Текст] / И. В. Хамитова, И. Н. Лаврентьева, А. В. Семёнов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т.67, №2. – С.115-122.
174. **Хамитова, И. В.** Выявление маркеров парвовирусной инфекции у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [Текст] / И. В. Хаимтова, А. Ю. Антипова, М. Ю. Аверьянова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2017. - №S. – С.309.

175. **Хамитова, И. В.** Выявление маркеров парвовирусной инфекции у детей при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [Текст] / И. В. Хамитова, М. Ю. Аверьянова, А. Ю. Антипова и др. // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т.7, №1. – С.332-333.
176. **Хамитова, И. В.** Мониторирование парвовирусной инфекции у пациентов детского и подросткового возраста после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АЛЛО-ТГСК) [Текст] / И. В. Хамитова, И. Н. Лаврентьева, А. Ю. Антипова и др. // В сб.: Молекулярная диагностика 2017. Сб.тр. IX Всерос. науч.-практ. конф. с межд. участием. – 2017. – С.268-269.
177. **Харит, С. М.** Результаты исследования уровней специфических антител на сочетанное введение вакцин против гриппа, кори, краснухи и паротита и АДС-М у детей с хроническими соматическими заболеваниями [Текст] / С. М. Харит, А. А. Рулева, О. В. Голева и др. // Детские инфекции. – 2014. – Т.13, № 3. – С.29-35.
178. **Харченко, Г. А.** Клинико-эпидемиологические особенности кори у детей астраханской области [Текст] / Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова // Детские инфекции. – 2019. – Т.18, № 3(68). – С.31-36.
179. **Хохлова, Е. Н.** Заболеваемость корью в Курской области [Текст] / Е. Н. Хохлова, М. М. Бернштейн, Т. В. Гришкакова и др. // Актуальные вопросы инф. пат. и вакцинопрофилактики: мат. XIII конгресса детских инфекционистов России 11—13 декабря 2014 г. — 2014. — С.71—72.
180. **Царев, С. В.** Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние [Текст] / С. В. Царев // РМЖ Мед. обозрение. – 2016. - №12. – С.800-803.
181. **Цвиркун, О. В.** Эпидемический процесс кори в разные периоды ее вакцинопрофилактики [Текст] / О. В. Цвиркун, Н. Т. Тихонова, Г. В. Ющенко и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2015. - № 2(81). – С.80-87.

182. **Чебалина, Е. А.** Краснуха у беременных: риск, диагностика, тактика ведения [Текст] / Е. А. Чебалина, Е. Э.Баун, С. А. Пшеничная и др. // Клиническая инфектология и паразитология. – 2014. - № 1(8). – С.123-129.
183. **Чернова, Т. М.** Парвовирус В19 как причина кардита в сочетании с миоцитом [Текст] / Т. М. Чернова, М. Ф. Дубко // Мед.совет. – 2018.- №2. – С.190-193.
184. **Чернова, Т. М.** Парвовирусная В19 инфекция [Текст]: лекция / Т. М. Чернова, В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова и др. // Детские инфекции. – 2022. – Т.21, №3(80). – С.39-46.
185. **Черняева, Е. В.** Вакцинация против кори, паротита, гепатита В детей с онкологическими заболеваниями в анамнезе автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук [Текст] / Е. В. Черняева // Санкт-Петербургская ГМА последипл.обр. - Спб, 2009. – 216 с.
186. **Чистенко, Г. Н.** Парвовирусная инфекция [Текст] / Г. Н. Чистенко, А. М. Дроница, М. И. Бандацкая // Мир медицины. – 2015. – № 2. – С.4–6.
187. **Чыныева, Д. К.** Внутрибольничная корь [Текст] / Д. К. Чыныева, М. М. Баялиева, Г. А. Карамурзаева и др. // Вест.КГМА им.И.К. Ахунбаева. – 2015. - № 2. – С.116-119.
188. **Шарипова, Е. В.** Клинико-лабораторные особенности парвовирусной инфекции у детей [Текст] / Е. В. Шарипова, И. В. Бабаченко, А. Л. Мукомолова // Детские инфекции. – 2013. - №1. – С.5-7.
189. **Шарипова, Е. В.** Клинико-эпидемиологические особенности парвовирусной инфекции В19 у детей [Текст] / Е. В.Шарипова, И. В. Бабаченко // Педиатрия. – 2015. – Т.94, № 2. – С.82-86.
190. **Шелаева, Е. В.** Пренатальная диагностика и лечение анемического синдрома парвовирусной этиологии у плода [Текст] / Е. В. Шелаева, Н. Г. Павлова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. - № 3. – С.81-89.

191. **Шишко, Г. А.** Роль парвовирусной инфекции в перинатальной патологии [Текст] / Г. А. Шишко, М. А. Ермолович, Е. О. Самойлович и др. // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. - № 5(41). – С.95-102.
192. **Шмитько, А. Д.** В сб.: Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики инфекционных и онкологических заболеваний Сб.тр.пяти конф.молодых уч. 2019. С. 104-112. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: сборник трудов конференций молодых ученых, (2014–2018 гг., г. Москва) <https://search.rsl.ru/ru/record/01009986305>. – Загл.с экрана.
193. **Шмитько, А. Д.** Неонатальный иммунитет к вирусу кори [Текст] / А. Д. Шмитько // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: мат.ХІІІ конгр.дет.инфекц.России 11—13 декабря 2014 г. —2014. — С. 78.
194. **Щичкин, В. П.** Патогенетические значения цитокинов и перспективы цитокиновой (антицитокиновой) терапии [Текст] / В. П. Щичкин // Иммунология. – 1998. - №2. – С.9-13.
195. **Юнусова, З. Д.** Особенности проявления парвовирусной инфекции В19 у больных с миелодиспластическим синдромом [Текст] / З. Д. Юнусова // Вест.гемат. – 2022. – Т.18, №2. – С.96.
196. **Яковлев, А. А.** Водянка плода, ассоциированная с генерализованной парвовирусной инфекцией [Текст] / А. А. Яковлев // Мат.Всерос.науч. форума студ. с межд.уч.Студенческая наука. – 2019. – Т.2. – Спецвып. – С.725-726.
197. **Abdelrahman, D.** Prevalence and phylogenetic analysis of parvovirus (B19v) among blood donors with different nationalities residing in Qatar [Text] / D. W. Al-Sadeq, M. K. Smatti, E. S. Al-Absi et al. // Viruses. – 2021. – Т.13, №4.
198. Achonduh-atijegbe, O. A., Prevalence of malaria, typhoid, toxoplasmosis and rubella among febrile children in cameroon [Text] / O. A. Achonduh-

- Atijegbe, K. O. Mfuh, A. H. E. Mbang et al. // *BMC Infectious Diseases*. – 2016. – Т.16, № 1. – С.1-9.
199. **Adam, O.** Primary investigation of 31 infants with suspected congenital rubella syndrome in Sudan [Text] / O. Adam, A. E. Hussein, A. E. Egari et al. // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2010. – Vol.16. – No.6. – P.676–682.
200. **Adamo, G.** Regional reports for the subnational monitoring of measles elimination in Italy and the identification of local barriers to the attainment of the elimination goal [Электронный ресурс]. – Режим доступа: PLoS ONE 13(10): e0205147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205147>. – P.1-15/ - Загл.с экрана.
201. **Albulescu, L.** Uncovering oxysterol-binding protein (OSBP) as a target of the anti-enteroviral compound TTP-8307 [Text] / L. Albulescu, C. M. Dorobantu, H. M. van der Schaar et al. // *Antiviral Research*. – 2017. – Vol.140. – P.37-44.
202. **Angela Bechini.** Progress in the elimination of measles and congenital rubella in Central Italy [Text] / A. Bechini, M. Levi, S. Boccalini et al. // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2013. – Vol. 9, No3. – P.649–656.
203. **Arima, Yuzo.** Letter to the editor: Measles cases among fully vaccinated persons [Text] / Arimo Yuzo, O. Kazunori // *Euro Surveill*. – 2018. Vol.23(34). – P.180.
204. **Avramovich, E. M. D.** Measles Outbreak in a Highly Vaccinated Population [Text] / E. M. D. Avramovich, V. Indelbaum, M. Haber et al. // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2018. – Vol.67. - No.42. - P.1186-1188.
205. **Babigumira, J. B.** Health economics of rubella: a systematic review to assess the value of rubella vaccination [Text] / J. B. Babigumira, Ia. Morgan, A. Levin // *BMC Public Health*. – 2013. – Vol.13, № 1. - P.1-12.
206. **Baytanayev, O. A.** IS MEASLES VS COVID-19? [Text] / O. A. Baytanayev, A. T. Serikbayeva // *Science and World*. – 2020. - № 4-2(80). – P.68-70.

207. **Bichurina, M.** Measles and rubella in north-west region of russia at the stage of elimination [Text] / M. Bichurina, N. Zheleznova, E. Timofeeva // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т.8, № 4. – P.550.
208. **Bitnun, A.** Acute flaccid paralysis and enteroviral infections [Text] / A. Bitnun, E. A. Yeh // Current Infectious Disease Reports. – 2018. – Vol.20, № 9. – P.34.
209. **Blagova, O. V.** Results of personalized immunosuppressive therapy in patients with chronic virus-negative and parvovirus-positive lymphocytic myocarditis [Text] / O. V. Blagova, A. V. Nedostup, V. M. Novosadov et al. // European J.Heart Failure Supplements. – 2021. – Vol.23, № S2. – P.248.
210. **Bogusz, J.** Measles in Poland in 2016 [Text] / J. Bogusz, I. Paradowska-Stankiewicz // Przegl Epidemiol. – 2018. – Vol.72(3) – P.267-274. Epidemiological chronicle / Kronika epidemiologiczna.
211. **Braunova, A.** Clinical and laboratory characteristics of enteroviral meningitis in children, including QRT-PCR and sequencing analysis [Text] / A. Braunova, L. Krbkova, I. Capovova et al. //Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky. – 2019. – Vol.163, № 4. – P.355-361.
212. **Chen, M.** Rubella epidemic caused by genotype 1e rubella viruses in beijing, China, in 2007-2011 [Text] / M. Chen, D. Liu, F. Huang et al. // Virology J. – 2013. – Vol.10. – P.122.
213. **Chen, T. C.** Drug discovery in enter viral infections [Text] / T. C. Chen, S. R. Shih // Infectious Disorders - Drug Targets. – 2011. – Vol.11, № 3. – P.337-345.
214. **Chong, K. C.** Monitoring the age specificity of measles transmissions during 2009-2016 in Southern China [Text] / K. C. Chong, P. Hu, S. Lau et al. // PLoSONE. – 2018. – Vol.13(10). – P.1-13.
215. **Chu, J. J. H.** Recent advances on the role of host factors during non-poliovirus enteroviral infections [Text] / J. J. H. Chu, C. O. Owino // J. Biomed.Sc. – 2019. – Vol.26. - № 1. – P.47.

216. **Deka D.** Sero-epidemiology of porcine parvovirus, circovirus, and classical swine fever virus infections in India [Text] / D. Deka, N. N. Barman, N. Deka et al. // *Tropical Animal Health and Production*. – 2021. – Vol.53, №1. – P.1-12.
217. **Dutkiewicz, M.** Structure and function of rna elements present in enteroviral genomes [Text] / M. Dutkiewicz, A. Stachowiak, J. Ciesiołka // *Acta Biochim.Pol.* - 2016. – Vol.63, № 4. – P.623-630.
218. **Ereshchenko, A. A.** Outcome prediction of the measles vaccination in healthcare employees [Text] / A. A. Ereshchenko, O. A. Gusyakova, N. B. Migacheva et al. // *Med.Immunology (Russia)*. – 2023. – Vol.25, № 2. – P.367-376.
219. **Fard, M. B.** Parvovirus B19 affects thrombopoietin and il-11 gene expression in human bone marrow mesenchymal stem cells [Text] / M. B. Fard, A. Atashi, S. Amiri et al. // *Future Virology*. – 2021. – Vol.16, №8. – P.519-526.
220. **Fung, G.** Cytoplasmic translocation, aggregation, and cleavage of TDP-43 by enteroviral proteases modulate viral pathogenesis [Text] / G. Fung, J. Shi, H. Deng et al. // *Cell Death and Differentiation*. – 2015. – Vol.22, № 12. – P.2087-2097.
221. **Godefroy, R.** Measles outbreak in a French Roma community in the Provence-Alpes-Côte d’Azur region, France, May to July 2017 [Text] / R. Godefroy, P. Chaud, L. Ninove et al. // *Internat.J.Infectious Diseases*. – 2018. – Vol.76(2018). – P.97–101.
222. **He, H.** Vaccination in secondary school students expedites rubella control and prevents congenital rubella syndrome [Text] / H. He, R. Yan, X.Tang et al. // *BMC Infectious Diseases*. – 2016. – Vol.16, № 1. – P.1-6.
223. **Herini, E. S.** Hospital-based surveillance of congenital rubella syndrome in Indonesia [Text] / E. S. Herini, A. Gunadi, A.Triono et al. // *J.Pediatrics*. – 2017. – Vol.176, № 3. – P.387-393.

224. **Hod, T.** Does parvovirus infection have a role in systemic lupus erythematosus? [Text] / T. Hod, G. Zandman-goddard, P. Langevitz et al. / Immunologic Research. – 2017. – Vol.65, №2. – P.447-453.
225. **Hussein, S. A.** Molecular detection of human parvovirus B19 in β -thalassemia patients at thi-qar province Iraq [Text] / S. A. Hussein, B. J. Hamad // Natural Volatiles and Essential Oils. – 2021. – Vol.8, №4. – P.1895-1909.
226. **Hutchins, S. S.** Evaluation of an Early Two-Dose Measles Vaccination Schedule [Text] / S. S. Hutchins, A. Dezayas, K. L. Blond et al // Am J Epidemiol. – 2001. – Vol.154, No.11. – P.1064-1071.
227. **Hyöty, H.** Developing a vaccine for type 1 diabetes through targeting enteroviral infections [Text] / H. Hyöty, M. Knip // Expert Review of Vaccines. – 2014. – Vol.13, № 8. – P.989-999.
228. **Jager, M. C.** Prevalence and pathology of equine parvovirus-hepatitis in racehorses from new york racetracks [Text] / M. C. Jager, J. E. Tomlinson, C. E. Henry et al. // Virology J. – 2022. – Vol.19, №1. – P.1-9.
229. **Jain, S.** Enteroviral encephalitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment advances [Text] / S. Jain, B. Patel, G. C. Bhatt // Pathogens and Global Health. – 2014. – Vol.108, № 5. – P.216-222.
230. **James, L.** Measles 50 Years After Use of Measles Vaccine [Text] / L. James, B. S. N. Goodson, J. F. Seward // Infect Dis Clin. – 2015. – Vol.29. – P.725–743.
231. **Javanmard, D.** Human parvovirus B19 and parvovirus 4 among iranian patients with hemophilia [Text] / D. Javanmard, H. Ghaffari, A. Tavakoli et al. // Blood Research. – 2017. – Vol.52, №4. – P.311-315.
232. **Jong, E. P.** Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management [Text] / E. P. Jong, F. J. Walther, A. C. M. Kroes et al. // Prenat Diagn. – 2011. – Vol.31. – P.419–425.
233. **Kadjo, H. A.** Epidemiology of rubella infection and genotyping of rubella virus in cote d’ivoire, 2012-2016 [Text] / H. A. Kadjo, M. Adagba, O. Abdoulaye // J.Med.Virology. – 2018. – Vol.90, № 11. – P.1687-1694.

234. **Kazuki, Sh.** An investigation of a measles outbreak in Japan and Taiwan, China, March–May 2018 [Text] / Sh. Kazuki, R. Kinoshita, K. Yoshii et al. // WPSAR. – 2018. – Vol.9, No 3. – P.25-31.
235. **Kennedy, R. B.** Genome-wide snp associations with rubella-specific cytokine responses in measles-mumps-rubella vaccine recipients [Text] / R. B. Kennedy, I. G. Ovsyannikova, Ia. H. Haralambieva et al. // Immunogenetics. – 2014. – Vol.66, № 7. – P.493-499.
236. **Khamitova, I. V.** Detection of parvovirus infection markers in risk groups [Text] / I. V. Khamitova, A. Y. Antipova, M. Y. Averyanova et al. // Инфекция и иммунитет. – 2018. - Т.8, №4. – С.566.
237. **Khan, J.** Is alcoholic pancreatitis associated with enteroviral infection? [Text] / J. Khan, I. Nordback, H. Seppänen et al. // World J.Gastroenterology. – 2013. – Vol.19, № 24. – P.3819-3823.
238. **Kinoshita, R.** Measles control in a measles-eliminated country, Japan. [Text] / R. Kinoshita, K. Shimizu, H. Nishiura // Travel Medicine and Infectious Disease. – 2018. – 08.006.
239. **Kutischeva, I. A.** Enteroviral meningitis in children [Text] / I. A. Kutischeva, G. P. Martynova, O. A. Gura et al. // В кн. JAPAN-RUSSIA G-MEDEX PROJECT: International symposium on educational and scientific development. Program and abstract book. – 2016. – P.19.
240. **Kuyate, M. Ju.** Couverture et acceptabilité de la vaccination contre rougeole à conakry en 2021. [Text] / M. Ju. Kuyate // Труд и социальные отношения. – 2022. – Т.33, № 2. – С.42-50.
241. **Lamont, R.** Parvovirus B19 infection in human pregnancy [Text] / R. Lamont, J. Sobel, E. Vaisbuch et al. // BJOG. – 2011. – Vol.118. P.175-186.
242. **Lavrentieva, I. N.** A herd immunity to rubella virus in selected geographical regions [Text] / I. N. Lavrentieva, M. A. Bichurina, A. Yu. Antipova et al. // Russian J.Infection and Immunity. – 2022. – Т.12, №5. – P. 902-908.

243. **Lavrentieva, I. N.** Parvovirus infection: dissemination, medical-social significance [Text] / I. N. Lavrentieva, A. Y. Antipova, I. V. Khamitova et al. // Инфекция и иммунитет. – 2018. - Т.8, №4. – P.572.
244. **Leclerc, F.** Procalcitonin as a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in critically ill children [Text] / F. Leclerc, R. Cremer, O. Noiset // *Pediatr Crit Care Med.* – 2003. – Vol.4. – P.264-266.
245. **Lengyel, G.** Screening of more than 2000 Hungarian healthcare workers' anti-measles antibody level: results and possible population-level consequences [Text] / G. Lengyel, A. Marossy, N. Anosi et al. / *Epidem.Infection.* – 2018. – Vol.e7. – P.1–5.
246. **Ma, R.** A measles outbreak in a middle school with high vaccination coverage and evidence of prior immunity among cases, Beijing, P.R. China. [Text] / R. Ma, L. Lu, J. Zhangzhu et al. // *Vaccine.* – 2016. – Vol.10. – P1016.
247. **Mawson, A. R.** Rubella virus infection, the congenital rubella syndrome, and the link to autism [Text] / A. R. Mawson, A. M. Croft // *Internat.J.Envir.Res.Public Health.* – 2019. – Vol.16, № 19. – P.3543.
248. **Mazaba, M. L.** Epidemiology of acute rubella infection in zambia during the pre-vaccination period (2005–2016) as a baseline for monitoring rubella epidemiology in the post-rubella vaccine introduction era [Text] / M. L. Masaba, S. Siziya, M. Monze et al. // *BMC Infectious Diseases.* – 2020. – Vol.20, № 1. – P.1-7.
249. **Michael, J.** Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality [Text] / J. Michael, C. Mina, E. Jessica et al. // *Grenfell.* – 2015. – Vol.348. – P.694-699.
250. **Nathanson, N.** *Viral Pathogenesis and Immunity* [Text] / N. Nathanson. – N. Y.: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. – 220 p.
251. **Nikolenko, O. Yu.** Methods of laboratory diagnostics of rubella in pregnant women, fetus and newborns [Text] / O. Yu. Nikolenko, Yu. A. Lygina, N. V. Zhadinsky et al. // *Archives Clin.Exper.Med.* – 2019. – Vol.28, № 3. – P.272-275.

252. **Pankova, A.** Parvovirus infection under the mask of an allergy: a case report [Text] / A. Pankova, L. Namazova-Baranova, V. Kalugina et al. // *Rus.Ped.J.* – 2021. – Vol.2, №3. – P.20.
253. **Petrova, V. N.** Russell, Incomplete genetic reconstitution of B cell pools contributes to prolonged immunosuppression after measles [Text] / V. N. Petrova, B. Sawatsky, A. X. Han et al // *Sci. Immunol.* – 2019. – Vol.4. – P.25.
254. **Rasti, M.** Three cases of mumps virus and enterovirus coinfection in children with enteroviral meningitis [Text] / M. Rasti, M. Makvandi, N. Neisi et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol.95, № 49. – P.e5610.
255. **Riabokon, Y. Y.** Clinical description of measles complications in adults in connection with changes in the functional state of the autonomic nervous system [Text] / Y. Y. Riabokon, S. O. Bilokobyla, O. V. Riabokon // *Патологія.* – 2019. – Vol.16, №3(47). – P.339-344.
256. **Riabokon, Y. Y.** Current course of measles in adults (a literature review) [Text] / Y. Y. Riabokon, S. O. Bilokobyla, O. V. Riabokon // *Запорожский мед. Журн.* – 2019. – Vol.21, № 5(116). – P.697-701.
257. **Riley, L. W.** *Molecular Epidemiology of Infectious Diseases* [Text] / L. W. Riley. – Washington: ASM Press, 2004. – 348 p.;
258. **Rivailler, P.** Genetic diversity of currently circulating rubella viruses: a need to define more precise viral groups [Text] / P. Rivailler, E. Abernathy, J. Icenogle // *J.Gen.Virology.* – 2017. – Vol.98, № 3. – P.396-404.
259. **Roediger, B.** An atypical parvovirus drives chronic tubulointerstitial nephropathy and kidney fibrosis [Text] / B. Roediger, Q. Lee, S. Tikoo et al. // *Cell.* – 2018. – Vol.175, №2. – P.530-543.e24.
260. **Rui, Ma.** A measles outbreak in a middle school with high vaccination coverage and evidence of prior immunity among cases, Beijing, P.R. China. [Text] / Ma. Rui, Lu. Li, J. Zhangzhu et al. // *Vaccine.* – 2016. – Vol.11. – P.1006.

261. **Schulz, R.** Phenylthiomethyl ketone-based fragments show selective and irreversible inhibition of enteroviral 3c proteases [Text] / R. Schulz, D. Becker, F. Gottschalk et al. // J.Med.Chem. – 2018. – Vol.61, №3. – P.1218-1230.
262. **Shaheen, N.** Enteroviral encephalitis in a child with cns relapse of burkitt leukemia treated with rituximab [Text] / N. Shaheen, F. Mussai // J.Ped.Hemat.Oncol. – 2019. – Vol.41, №1. – P.E27-E29.
263. **Sharland, M.** Manual of Childhood infections [Text] / M. Sharland. - Fourth edition. – Oxford: Oxford university, 2016. – 1093 p.
264. **Shumpei, W.** New Insights into Measles Virus Brain Infections [Text] / W. Shumpei, Y. Shirogane, Y. Sato et al // Trends in Microbiology. – 2016. – Vol.20, No.10. –P. 1-10.
265. **Simões, A. S.** Acalculous acute cholecystitis during the course of an enteroviral infection [Text] / A. S. Simoes, A. Marinhos, P. Coelho et al. // BMJ Case Reports. – 2019. – Vol.12, - № 4. – P.e228-306.
266. **Slade, C. A.** Fatal enteroviral encephalitis in a patient with common variable immunodeficiency harbouring a novel mutation in nfkb2 [Text] / C. A. Slade, T. B. Giang, S. Megaloudis et al. // J.Clin.Immun. – 2019. – Vol.30. – P.324-335.
267. **Soltani, S.** A literature review on the parvovirus B19 infection in sickle cell anemia and β -thalassemia patients [Text] / S. Soltani, A. Zakeri, A. Tabibzadeh // Tropical Med.Health. – 2020. – Vol.48, №1. – P.1-8.
268. **Steffen, C. J.** Hemophagocytic lymphohistiocytosis and thrombotic microangiopathy after parvovirus B19 infection and renal transplantation: a case report [Text] / C. J. Steffen, N. Koch, K. U. Eckardt et al. // BMC Nephrology. – 2021. – Vol.22, №1. – P.1-6.
269. **Stoiljkovic, V. D.** Rise in 2017-2018 measles morbidity in Serbia and northwest Russia [Text] / V. D. Stoiljkovic, M. A. Bichurina, I. N. Lavrentieva et al. // Rus.J.Infection Immun. – 2020. – Vol.10, № 4. – P.729-734.
270. **Toczyłowski, K.** Enteroviral meningitis reduces csf concentration of $\alpha\beta 42$, but does not affect markers of parenchymal damage [Text] / K. Toczyłowski,

- A. Sulik, M. Wojtkowska // J.Clin.Microbiology & Infectious Diseases. – 2019. – Vol.38, №8. – P.1443-1447.
271. **Todorov, N.** Reemergence of measles in Bulgaria: a large outbreak in Plovdiv, 2010 [Text] / N. Todorov, M. V. Stoycheva, A. I. Petrov et al. // Braz J Infect Dis. – 2011. – Vol.15(6). – P.613-616.
272. **Wang, Z.** Difficulties in eliminating measles and controlling rubella and mumps: a cross-sectional study of a first measles and rubella vaccination and a second measles, mumps, and rubella vaccination [Text] / Z. Wang, R. Yan, H. He et al. // PLoS ONE. – 2014. – Vol.9, №2. – P.e89361.
273. **Wildenbeest, J. G.** Pleconaril revisited: clinical course of chronic enteroviral meningoencephalitis after treatment correlates with in vitro susceptibility [Text] / J. G. Wildenbeest, T. W. Kuijpers, P. J. Van Den Broek et al. // Antiviral Therapy. – 2012. – Vol.17, № 3. – P.459-466.
274. **Woudenberg, T.** The tip of the iceberg: incompleteness of measles reporting during a large outbreak in The Netherlands in 2013–2014. [Text] / T. Woudenberg, F. Woonink, J. Kerkhof et al. // Epidemiology and Infection. – 2019. – Vol.147. – P.e23.
275. **Woyessa, A. B.** Rubella transmission and the risk of congenital rubella syndrome in Liberia: a need to introduce rubella-containing vaccine in the routine immunization program [Text] / A. B. Woyessa, M. S. Ali, T. K. Korkpor et al. // BMC Infectious Diseases. – 2019. – Vol.19, №1. – P.1-8.
276. **Wu, J.** The role of micrnas in enteroviral infections [Text] / J. Wu, H. Xu, L. Mao et al. // Braz.J.Infect.Diseases. – 2015. – Vol.19, №5. – P.510-516.
277. **Xue, Y. C.** Enteroviral infection: the forgotten link to amyotrophic lateral sclerosis? [Text] / Y. C. Xue, H. Luo, R. Feuer et al. // Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2018. – Vol.11. – P.63.
278. **Zykova, T. A.** The effect of parvovirus B19 infection on results of chemotherapy in patients with lymphoma [Text] / T. A. Zykova, O. I. Kit, I. B. Lysenko et al. // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Vol.8, №4. – P.596.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1



УТВЕРЖДАЮ
Главный врач Республиканской
клинической инфекционной больницы
г. Бишкек, заслуженный врач КР,
Аалиев Г.К.



2019 г.

Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы

1. Автор внедрения: Чечетова Светлана Владимировна.
2. Наименование научно-исследовательской работы: «Проблемы диагностики и лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.
3. Краткая аннотация: усовершенствование диагностики кореподобных заболеваний у детей и подростков с использованием ИФА методов для раннего выявления парвовирусной В-19 инфекции, а также определение иммунного статуса (клеточного и гуморального иммунитета) у больных корью.
4. Эффект от внедрения: усовершенствование методов диагностики с более точной этиологической расшифровкой, определением иммунологического статуса детей и подростков, больных кореподобными заболеваниями позволяет своевременно диагностировать заболевания, способствует проведению всех необходимых противозидемических мероприятий в ранние сроки, прогнозировать тяжесть болезни и возможные осложнения, дает возможность назначения рациональной терапии, что способствует уменьшению времени пребывания больных в стационаре и снижает риск неблагоприятного исхода.
5. Место и время внедрения: Республиканская клиническая инфекционная больница, г. Бишкек; с 12 декабря 2019 года.
6. Форма внедрения: обучение студентов медицинских ВУЗов Кыргызской Республики, клинических ординаторов, врачей-интернов, врачей инфекционных стационаров и ЦСМ.

Представитель организации, в которую внедрена разработка:
Узакбаева А.З., заместитель главного врача
РКИБ г. Бишкек, заслуженный врач КР

Представители организации, из которой исходит внедрение:
Джолбунова З.К., заведующая кафедрой детских
инфекционных болезней, КГМА им. И.К. Ахунбаева
д.м.н., профессор

12.12.2019г.

Приложение 2



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и лечебной
работе КГМА им. И.К. Ахунбаева
С.М.И. Доктор Маматов Н.Н.

2024г

Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы

1. Автор внедрения: Чечетова Светлана Владимировна.
2. Наименование научно-исследовательской работы: «Проблемы диагностики и лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 — педиатрия.
3. Краткая аннотация: полученные результаты исследования по этиологии, эпидемиологии, клинике, диагностике, лечению, профилактике кори и кореподобных экзантем внедрены в учебные программы обучения студентов 5-6-х курсов педиатрического факультета КГМА им. И.К. Ахунбаева.
4. Эффект от внедрения: улучшение качества обучения студентов, клинических ординаторов и интернов КГМА им. И.К. Ахунбаева, подготовка медицинских кадров.
5. Место и время внедрения: г.Бишкек, КГМА им. И.К. Ахунбаева, кафедра «Детских инфекционных болезней», с 04.03.2024г
6. Форма внедрения: результаты научно-исследовательской работы по теме докторской диссертации «Проблемы диагностики и лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков» внедрены в учебный процесс в виде обновленных тем практических занятий на 5-м курсе: «Корь у детей. Краснуха врожденная и приобретенная. Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. (4 аудиторных часа)»; «Парвовирусная инфекция В-19 у детей, клиника, диагностика, лечение. Дифференциальная диагностика с другими кореподобными заболеваниями у детей. (4 аудиторных часа)»; «Дифференциальная диагностика экзантем. (4 аудиторных часа)». А также обновлен материал лекций: «Корь, краснуха у детей. (2 аудиторных часа)». На 6-м курсе - «Особенности работы амбулаторного отделения, сортировка больных, показания к госпитализации и амбулаторному лечению. Тактика постановки предварительного диагноза ребенку с подозрением на инфекционную патологию. (6 аудиторных часов)».

А также результаты научно-исследовательской работы по теме докторской диссертации «Проблемы диагностики и лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков» использовались при составлении учебника «Детские инфекционные болезни» под грифом МОН КР (Бишкек, 2022), предназначенного для обучения студентов медицинских вузов, врачей-интернов и клинических ординаторов.

Представители организации, в которую внедрена разработка:

Заведующая отделом научно-инновационной
и клинической работы КГМА им. И.К. Ахунбаева,
к.м.н.

Представители организации, из которой исходит внедрение:

Заведующая кафедрой детских инфекционных болезней КГМА им.
И.К. Ахунбаева
д.м.н., профессор

Эксперт по научно-техническим инновациям
КГМА им. И.К. Ахунбаева

04.03.2024



Байтмишова А.К.

Подпись Байтмишовой А.К. заверяю

Зав. общим отделом

Джолбунова З.К.,

Алыбекова А.А.

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

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Кадырова Р.М.

Бишкек – 2024

СОДЕРЖАНИЕ

		Стр. с-по-
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ		3-4
ВВЕДЕНИЕ		5-12
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ		13-50
1.1	Этиология и эпидемиология кореподобных вирусных экзантем	12-25
1.2	Клинико-лабораторная диагностика кори и кореподобных вирусных экзантем	25-38
1.3	Иммунологический статус детей и подростков, больных корью и кореподобными экзантемами (клеточный и гуморальный иммунитет)	38-44
1.4	Лечение и профилактика кори и кореподобных экзантем у детей и подростков	44-50
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		50-69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ		70-231
3.1	Этиологическая структура и эпидемиологические особенности современной кори и кореподобных экзантем у детей и подростков	70-98
3.1.1	Эпидемиологические особенности кори	81-87
3.1.2	Эпидемиологические особенности кореподобных экзантем (краснуха; парвовирусная инфекция В-19; энтеровирусная экзантема; ОРВИ с аллергической сыпью)	87-98
3.2	Клинико-лабораторные особенности кори и кореподобных экзантем у детей и подростков	99-191
3.2.1	Клинико-лабораторные особенности кори	99-116
3.2.2	Клинико-лабораторные особенности краснухи	116-132
3.2.3	Клинико-лабораторная характеристика группы детей и подростков с клиническим диагнозом “ОРВИ с	132-148

	аллергической сыпью”	
3.2.4	Клинико-лабораторная характеристика парвовирусной инфекции (В-19)	148-169
3.2.5	Клинико-лабораторная характеристика энтеровирусной экзантемы	169-191
3.3	Иммунологические особенности кори	192-219
3.3.1	Характеристика клеточного и гуморального иммунитета у больных с корью	192-214
3.3.2	Сравнительный анализ уровня IgE у детей с корью и кореподобными экзантемами	215-219
3.4	Особенности лечения и профилактики кори и кореподобных вирусных экзантем у детей и подростков	219-236
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		237-238
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		239-240
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ		241-274
ПРИЛОЖЕНИЯ		275-276

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВГ	Вирусный гепатит
ВИД	Вторичный иммунодефицит
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПС	Врожденный порок сердца
ВУИ	Внутриутробная инфекция
ВЧГ	Внутричерепная гипертензия
ГИЭ	Гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ГКС	Глюкокортикостероиды
ДН	Дыхательная недостаточность
ДПЗиГСЭН	Департамент профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора
ДМЖП	Дефект межжелудочковой перегородки
ДМПШ	Дефект межпредсердной перегородки
ДЦП	Детский церебральный паралич
ЖКТ	Желудочно–кишечный тракт
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИЛ 4,6	Интерлейкины 4,6
ИРИ	Иммунорегуляторный индекс
ИФА	Иммуноферментный анализ
ИФИ	Интегральный фагоцитарный индекс
ИХА	Иммунохроматографический анализ
ИЭ	Инфекционная эритема
КР	Кыргызская Республика
МЗ КР	Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
НЦОМид	Национальный центр охраны материнства и детства
ОАК	Общий анализ крови
ОАМ	Общий анализ мочи
ОАП	Открытый артериальный проток
ООО	Открытое овальное окно
ОР	Относительный риск
ПВИ	Парвовирусная инфекция
ПКТ	Прокальцитонин крови

ППЦНС	Перинатальная патология центральной нервной системы
ПТИ	Протромбиновый индекс
РИТ	Реанимация и интенсивная терапия
РКИБ	Республиканская клиническая инфекционная больница
РН	Реакция нейтрализации
РНК	Рибонуклеиновая кислота
РСК	Реакция связывания комплемента
РЦИ	Республиканский центр иммунопрофилактики
РФ	Российская Федерация
Са	Кальций
СБО	Синдром бронхиальной обструкции
СВК	Синдром врожденной краснухи
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	С – реактивный белок
ТАК	Транзиторный апластический криз
ЦИК	Циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	Центральная нервная система
ЦСЖ	Цереброспинальная жидкость
ЦСМ	Центр семейной медицины
ЦТЛ	Цитотоксические Т-лимфоциты
УФО	Ультрафиолетовое облучение
ФНО- α	Фактор некроза опухоли
ФП	Фагоцитарный показатель
ФЧ	Фагоцитарное число
ЭВИ	Энтеровирусная инфекция
ЭВМ	Энтеровирусный менингит
ЭКД	Экссудативно–катаральный диатез
CD	(англ. cluster of differentiation antigens) — это антигены на поверхности клеток, маркеры, отличающие одни типы клеток от других.
ЕСНО	Enteric Cytopathic Human Orphan
НК-клетки	Natural killer, или естественные киллеры, представляют собой группу лимфоцитов врожденного иммунитета, образующихся в костном мозге
HFMD	Hand, Food and Mouth disease

ВВЕДЕНИЕ

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 [12,14]. В связи с частотой тяжелых форм болезни, высокой летальностью и контагиозностью, корь называли «детской чумой» [169].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поставила задачу элиминации кори во всем мире в XXI веке [36,39,123]. 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. Вакцина КПК - Приорикс (Глаксо Смит Кляйн, Бельгия) была зарегистрирована в России в 2001 году, а вакцинацию в Кыргызстане начали проводить уже с 2002 года [38,54].

Так, в 2011 году была вспышка кори в Кыргызстане и в некоторых странах СНГ. Большинство детей, заболевших корью в этот период, были в возрасте до 1 года (62,0%). По данным Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ДПЗиГСЭН) КР в период с 2001 по 2010 гг. в нашей стране был зарегистрирован 171 случай кори, а в 2011 году – 221 случай. В то же время, статистические данные в этот период времени были занижены, т.к. в стране в 2010 года происходили массовые беспорядки, соответственно регистрация случаев заболевания корью и краснухой проводилась не в полном объеме. С конца 2014 года отмечался повторный рост заболеваемости корью в

Кыргызстане, который достиг эпидемического пика в 2015г. (по данным ДПЗиГСЭН), составив 17779 случаев [123]. В период эпидемии кори, из-за недостатка тест-систем, по рекомендации ВОЗ было разрешено выставлять диагноз корь также на основании клинико-эпидемиологических данных. С 2018 года отмечался повторный рост числа больных корью. По данным Республиканского центра иммунопрофилактики МЗ КР – РЦИ в 2019 году зарегистрировано 2380 случаев кори (интенсивный показатель - 36,7 на 100 000 населения). В 2020-2021 гг. в связи с пандемией коронавирусной инфекции и сокращением обращаемости пациентов в медицинские учреждения по поводу других инфекционных заболеваний, не связанных с COVID-19, регистрация кори на территории Кыргызстана практически не проводилась. За период времени с января по май месяцы 2020 года было зарегистрировано 733 больных корью, и до конца 2020 года случаи кори официально не регистрировались.

В то же время, характерная для кори пятнисто-папулезная сыпь может наблюдаться у больных и 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 этой высоко контагиозной инфекции с другими заболеваниями, имеющими схожую клиническую картину [45,65,107].

До настоящего времени было недостаточно публикаций о дифференциальной диагностике кореподобных экзантем, также продолжается поиск методов их ранней диагностики и схем патогенетической терапии. Подобная ситуация складывалась и в Кыргызской Республике: изучение методов диагностики и лечения кори и кореподобных экзантем в последние годы не проводилось [140,150]. 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). 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. Полученные результаты позволят снизить риск развития внутрибольничного инфицирования корью, предупредить осложнения и помогут выбору адекватных схем лечения с целью сокращения времени пребывания в стационаре и уменьшения случаев неблагоприятного исхода.

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:

1. Ранняя этиологическая расшифровка кори и кореподобных вирусных экзантем внедрена в практическое здравоохранение для своевременной диагностики, изоляции высоко контагиозных больных и снижения внутрибольничного инфицирования.
2. 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.).
3. 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.
4. Материалы диссертационного исследования использованы при составлении Клинических протоколов по кори и краснухе, утвержденных

приказом Министерства здравоохранения Кыргызской Республики от 23.08.2022 г. № 1023.

5. 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 диссертации

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология и эпидемиология кореподобных вирусных экзантем

Исторически было определено шесть «классических» инфекционных экзантем детства, четыре из которых являются вирусными. Номера были присвоены в 1905 году [147].

1. Корь – вирусное очень контагиозное заболевание.
2. Скарлатина – бактериальная инфекция, в лечении которой необходима антибактериальная терапия.
3. Краснуха – вирусное заболевание, опасное в первую очередь для беременных из-за эмбриотропности возбудителя.
4. Болезнь Филатова-Дюкса (краснуха скарлатинозная) протекает как лёгкая форма скарлатины. В конце XX века наблюдали синдром ошпаренной кожи, которая напоминала пластинчатое шелушение, основной причиной которого считали экзотоксин-продуцирующий золотистый стафилококк. В современной медицине Болезнь Филатова-Дюкса не является самостоятельным диагнозом.
5. Инфекционная эритема - парвовирусная инфекция В19, которая по характеру сыпи требует дифференцирования как с корью, так и со скарлатиной. Парвовирусная инфекция В-19 опасна в первую очередь для беременных и лиц с иммунодефицитом.
6. Детская розеола – другие названия: шестая болезнь, псевдокраснуха (лат. *Pseudorubella*). Вирусное заболевание, проявляющееся обильной сыпью после трех дней лихорадки, переносится легко. Детская розеола (лат. *Roseola infantum*), внезапная экзантема (лат. *Exanthema subitum*) — инфекционное заболевание, инфекция, возбудителем которой считают вирус герпеса человека 6 и реже 7 типа, распространенное среди детей, преимущественно до 2-летнего возраста.

Корь и кореподобные экзантемы у детей и подростков остаются актуальной проблемой медицины во всем мире, в том числе и в Кыргызстане

[1,260,269]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поставила задачу элиминации кори во всем мире в XXI веке, т.к. корь вызывает эпидемии у детей раннего возраста протекает часто в тяжелой форме и существует вероятность неблагоприятного исхода болезни [18,34,40,200,202].

Корь – это антропонозная, высококонтагиозная, «летучая» инфекция вирусной этиологии, поэтому часто ее называют «подъездной инфекцией». Заболевание характеризуется общей интоксикацией, сопровождающейся высокой температурой тела (до 40,5°C), катаральными явлениями, поражением глаз, воспалением слизистых оболочек полости рта, характерной этапной пятнисто-папулезной сыпью и частым развитием осложнений [2,42,53,207,208].

Корь известна с древних времен. В IX веке н.э. корь была описана арабским врачом Разесом. Корь в средние века и в начале XX века была одной из самых распространенных детских инфекционных болезней, которая характеризовалась тяжелым течением и летальностью среди детей до трех лет [271,272,274].

Вирусная природа возбудителя кори была доказана в 1911 году Д. Андерсеном и Д. Гольдбергом. Вирус выделен в 1954 году Д. Эндерсом и Т. Пилбсом. В сентябре 1975 года *Measles virus* зарегистрирован Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) как типовой вид рода *Morbilli virus*. В марте 2017 году таксону, который относится к числу РНК-содержащих вирусов, как и большинству других видов из семейства *Paramyxoviridae*, изменили научное название на *Measles morbilli virus*.

Корь являлась одной из основных причин смерти среди детей раннего возраста в довакцинальный период. Ежегодно во всем мире от кори умирало свыше 10 млн. детей [62,71,73,210,214]. Основной причиной летальных исходов кори являются осложнения со стороны респираторного тракта (пневмонии), центральной нервной системы (энцефалиты, менингиты, менингоэнцефалиты, энцефаломиелиты). В период 2000-2014 гг. противокоревая вакцинация привела к снижению глобальной смертности от кори на 79,0% и предотвратила около 17,1 млн. смертей. Однако корь и до нашего времени остается эндемичной и

является одной из ведущих причин смертности в развивающихся странах, где отсутствует плановая активная иммунизация против данной инфекции. До 98,0% смертности от кори приходится на детей развивающихся стран, таких как Индия, Бангладеш, Нигерия и др. Взросление кори объясняется потерей протективных антител через 10 лет, лишь у 36,0% вакцинированных сохраняются защитные титры антител [72,83,88]. Взрослые и подростки переносят заболевание тяжелее, т.к. много субъективных жалоб, а также и у них могут развиваться осложнения. Кроме того, у лиц с иммунодефицитным состоянием могут быть повторные заболевания корью.

Существует мнение о возможности трансплацентарной передачи заболевания, корь у беременных приводит к более высокому риску преждевременных родов, самопроизвольного аборта.

По разным источникам в мире регистрируется ежегодно от 5 до 30 млн. случаев кори, из которых около 1 млн. заканчиваются летально. Последние 20 лет ВОЗ пытается ликвидировать корь, и в период элиминации вируса кори рекомендовалось лабораторное подтверждение каждого случая кори.

По сведениям Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний в 19 странах Европейского союза продолжается вспышка кори, начавшаяся в 2016 году в Румынии. Заболеваемость поддерживается в основном за счет непривитых граждан и лиц с неизвестным прививочным анамнезом. Так, в 2017 г. от кори умерло 110 000 человек, большинство из которых дети в возрасте до пяти лет [99,111,120,221,234,238].

В 2018 году в странах Европейского региона заболевание было зарегистрировано: в Румынии (2712), Франции (2173, из них 48,0% случаев в провинции Новая Аквитания), Греции (1948) и Италии (805).

Подъем заболеваемости корью очень часто совпадает с политико-экономическим кризисом в странах. Так, в Украине в 2018 году было зарегистрировано 15 261 случаев кори, из которых 8 случаев с летальным исходом.

Несмотря на то, что с началом пандемии COVID-19, из-за которой прогнозировали резкое снижение всех воздушно-капельных инфекций, по данным ВОЗ от 09.01.2020, в Демократической Республике Конго с начала 2019 года зафиксирована самая масштабная эпидемия кори в мире, выявлено более 310 тысяч случаев заболевания корью, более 6 тысяч заболевших умерло [news.mail.ru/incident/40131118].

В России 88,0% заболевших корью были непривиты против кори. С началом 2014 года ситуация не улучшается, также отмечается подъем кори даже среди жителей Москвы, чаще болеют школьники и молодые люди. В Российской Федерации, подъем заболеваемости корью среди населения, начавшийся в 2018 году, сохраняется на сегодняшний день, по данным СМИ, на 09.01.2020 в Якутске зарегистрирована вспышка кори около 70 человек [133,246].

Источником кори является только больной человек, в том числе атипичными формами болезни [156,170]. Больной корью заразен с последних дней инкубационного периода (2-е сутки), в течение всего катарального периода (3–4-е сутки) и периода высыпания (3–4-е сутки). С 5-х суток появления сыпи больной корью становится незаразным. Однако, при наличии осложнений (пневмония) период заразности удлиняется до 10 суток с момента появления экзантемы. Механизм передачи кори – капельный, основной путь передачи – воздушно-капельный. В окружающую среду вирус попадает при кашле, чихании, распространяется на значительные расстояния с потоками воздуха, может проникать в соседние помещения через коридоры и лестничные клетки, по вентиляционной системе и даже на другие этажи здания. Передача инфекции через предметы и третье лицо практически отсутствует вследствие малоустойчивости вируса во внешней среде [155,187].

Восприимчивость к кори высокая, индекс контагиозности составляет 96,0-100,0% [157,158]. В допрививочном периоде эпидемический процесс коревой инфекции характеризовался следующими признаками: цикличностью с повышением заболеваемости через 2–5 лет, зимне-весенней сезонностью,

преимущественным поражением детей в возрасте до 5 лет. Массовая плановая иммунизация привела к резкому снижению заболеваемости, укорочению периодичности и отсутствию сезонности. Среди заболевших увеличился удельный вес детей старшего возраста, подростков и взрослых [138,159,160,181].

Временная естественная защищенность против кори имеется у детей первых 3 месяцев жизни вследствие наличия врожденного иммунитета, полученного от матери, если она переболела корью. В дальнейшем иммунитет снижается, и в возрасте 6–10 месяцев жизни дети становятся восприимчивыми к данной инфекции. При отсутствии у матери специфических противокоревых антител ребенок может заболеть даже в периоде новорожденности. Иммунитет после перенесенной кори, как правило, стойкий, пожизненный. Быстро развивается и длительно сохраняется коревая анергия, часто уже в ранние сроки возникают бактериальные осложнения (пневмония, отит). Корь, к сожалению, может являться и внутрибольничной инфекцией, которая обусловлена не только высокой частотой инфицирования, но и несвоевременностью обследования в период ухудшения состояния больных, что затрудняет диагностику и лечение. Поэтому изучение вопросов своевременного диагностирования, клинико-эпидемиологических особенностей внутрибольничных инфекций у детей раннего возраста, тщательного выявления возбудителя заболевания, изучение его свойств, факторов патогенности и чувствительности к антибиотикам могут способствовать снижению развития осложнений и уменьшению летальных исходов [151,152].

Краснуха (Rubeola) – это кореподобное, вирусное заболевание, поражающее только человека, проявляющееся мелкопятнистой сыпью, незначительным воспалением верхних дыхательных путей и лёгким интоксикационным синдромом, генерализованной лимфаденопатией и поражением плода у беременных [110,112,143]. Вирус краснухи относится к тогавирусам (семейство *Togaviridae*, род *Rubivirus*). Тога (плащ) покрывает двойной мембраной свою молекулу РНК. Во внешней среде вирус нестоек,

быстро погибает при высушивании, при изменениях рН (ниже 6,8 и выше 8,0), под влиянием ультрафиолетовых лучей, эфира, формалина и других дезинфицирующих веществ. Контагиозность вируса краснухи, по сравнению с корью меньше, но он также обладает летучестью и требует изоляции в «Мельцеровский» бокс.

Впервые в литературе упоминание о краснухе установлено ещё в XVI веке. А в 1829 году Вагнер установил отличия этого заболевания от кори и скарлатины, и краснуха была выделена как отдельная инфекция. В 1938 году японские исследователи доказали вирусную природу инфекции путём заражения добровольца. В 1941 году немецкий учёный Грегг выдвинул теорию о тератогенности вируса краснухи на плод при заражении матери во время беременности [81,143]. Несмотря на давность истории изучения краснухи, возбудитель которой не однотипен с возбудителем кори, до сих пор среди врачей неправомерно используется термин «коровая краснуха» [257,258,275].

Каждый случай краснухи на сегодняшний день должен быть лабораторно подтвержден согласно рекомендациям ВОЗ. Наиболее часто для подтверждения диагноза используются методы ИФА и ПЦР. Лабораторное уточнение диагноза краснухи имеет большое значение для контактных молодых женщин в ранние сроки беременности, когда возникает необходимость рекомендации медицинского аборта при появлении подозрения на вероятное развитие аномалий [21,80,212,233]. Краснуху приходится дифференцировать также и от других кореподобных экзантем, это, прежде всего парвовирусная инфекция В-19, энтеровирусная экзантема, лекарственная аллергия и др.

По данным ВОЗ, в 2017 г. зарегистрировано 724 случая краснухи в 20 странах Европейского региона из 46 стран (87,0%), представивших данные по краснухе (в том числе нулевую отчетность). Эти данные позволяют предполагать недостаточную регистрацию краснухи во всех странах на фоне роста заболеваемости корью, т.к. активная иммунизация против кори и краснухи проводится одновременно. Низкий уровень выявления заболеваемости краснухой как среди детей, так и взрослых можно объяснить

слабо выраженными симптомами интоксикации и кратковременностью сыпи на коже, редкими осложнениями со стороны респираторного тракта, благоприятным течением в большинстве случаев, малочисленностью лабораторных исследований. Наряду с приобретенной краснухой важное значение в педиатрии имеет диагностика синдрома врожденной краснухи (СВК), который является следствием первичной инфекции женщины в период беременности. По некоторым данным в 12,8% случаев смерти плодов и новорожденных обнаруживаются маркеры вируса краснухи. Врожденная краснуха у плода протекает как хроническая генерализованная персистирующая инфекция с выраженной вирусемией, разнообразными изолированными и общими нарушениями развития органов и тканей [5,19,242,248].

Источником краснухи является больной человек. Больные краснухой считаются заразными после появления у них сыпи, хотя они могут выделять вирус в период от 7 дней до появления сыпи до 5-7 дней после ее высыпания. После перенесённого заболевания формируется стойкий пожизненный иммунитет, но по некоторым данным возможно повторное заражение. При врожденной краснухе заразный период удлиняется до 18 месяцев, что затрудняет пребывание больного в стационаре. Кроме того, если женщина заразилась краснухой во время беременности, она может передать ее своему развивающемуся ребенку и причинить ему серьезный вред.

Путь передачи краснухи – воздушно-капельный, трансплацентарный. Восприимчивость к краснухе всеобщая, наиболее высока в возрасте от 3 до 4 лет. В период разгара заболевания максимальное выделение вируса из носоглотки отмечается при кашле, чихании, разговоре [30,31].

Парвовирусная В-19 инфекция (ПВИ В-19) – это пятая экзантема: инфекционная эритема, острое инфекционное заболевание преимущественно детского возраста. Парвовирус В-19 (от лат. *Parvum* — маленький) является ДНК-содержащим вирусом диаметром 18–24 нм, оболочки не имеет. Парвовирусы в основном являются возбудителями инфекционной

патологии у животных, опасным для людей является только штамм В-19. ПВИ В-19 широко распространена во всем мире и остается актуальной проблемой для клиницистов, так как регистрация этого заболевания остается очень низкой [3,15,216]. В литературе парвовирусная инфекция (В-19) описывается как кореподобная вирусная экзантема, которая имеет сходные клинико-эпидемиологические признаки с корью и краснухой.

Впервые в 1981 г. G.R. Serjeantetal обнаружил парвовирус в крови детей с апластическим кризисом анемии, а в 1983 г. было показано, что этот вирус является возбудителем так называемой пятой болезни — инфекционной эритемы. По современным представлениям патологию человека вызывает один представитель этого семейства, вирус рода Erythroparvovirus парвовирус В-19. Впервые он выделен в 1974 году Y. Cossart и соавт. из образца крови №19 при скрининговом обследовании пациента на вирусный гепатит В. В настоящее время известно 3 генотипа эритропарвовирусов, выделенных от человека. Самый известный из них — парвовирус В-19 относится к 1 генотипу, который распространен на всех континентах и доминирует на территориях большинства стран. Вирус ингибирует образование кровяных клеток в живом организме, поражает почти исключительно клетки-предшественники эритроцитов человека костного мозга и крови, что приводит к развитию острой анемии. Поэтому вирус наиболее опасен для беременных (гибель плода), детей с патологией крови и иммунодефицитных пациентов [9,17,25,26].

Парвовирус В-19 может сохраняться в любой среде, неприхотлив, обычно вызывает спорадическую заболеваемость, реже формирует семейные или локальные вспышки. В странах с умеренным климатом отмечается зимне-весенняя сезонность ПВИ В-19, а эпидемические подъемы наблюдаются каждые 4-5 лет. Серопозитивность с возрастом растет, причем большинство людей заражается преимущественно в школьные годы. Во время вспышек в образовательных учреждениях инфицируются до 25,0-50,0% учащихся. В последующем, как показывают наблюдения, более половины всего взрослого населения становятся серопозитивными. При этом примерно 30,0-40,0%

женщин к моменту наступления у них беременности не имеют IgG к парвовирусу В-19, что и определяет потенциальную угрозу поражения плода [10,33,37,243].

В настоящее время известны три способа передачи парвовируса В-19: воздушно-капельный, трансфузионный и вертикальный. Воздушно-капельный механизм передачи считается наиболее вероятным. С учетом устойчивости возбудителя и наибольшей распространенности именно в детской «среде», не менее значим и контактный путь заражения. Во время вирусемической фазы инфекции вирус обнаруживают в слизи, в слюне, в мокроте дыхательных путей [94,103,105]. Предметы, контаминированные секретами больных, также являются реальным фактором передачи инфекции. Основным источником заражения ПВИ В-19 являются дети дошкольного и младшего школьного возраста. Заражение реализуется, как правило, в условиях длительного и тесного контакта (семьи, организованных детских коллективов). Многие случаи заболевания проходят вообще без указания на контакт с больным. Исследования показали, что от 0,5 до 1,5% женщин заражаются во время беременности без явного источника инфекции. Возможна и нозокомиальная передача ПВИ В-19 [8,22,75,79].

Инфицированная во время беременности женщина передает вирус плоду в 17,0-33,0% случаях. Это очень высокие цифры. Риск неблагоприятного исхода ПВИ В-19 у плода при этом является наибольшим в тех случаях, когда инфекция развивается в первые 20 недель беременности [24,27,48].

Парвовирус В-19 может передаваться через кровь (трансфузионный путь) или ее продукты. Инфицированные доноры крови даже без каких-либо клинических проявлений болезни могут иметь очень высокий уровень вирусемии: до 10-12 вирусных частиц/мл крови. Больные ПВИ В-19 обычно заразны в фазу активной вирусной репликации и вирусемии. После перенесенного заболевания формируется иммунитет, хотя есть описания случаев и повторного заражения парвовирусом ранее переболевших иммунодефицитных пациентов [43,47].

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) – это острое инфекционное вирусное заболевание, вызываемое различными серотипами энтеровирусов, характеризующееся полиморфизмом клинической симптоматики с вовлечением в патологический процесс нервной системы, кожи и слизистых (энтеровирусная экзантема), мышц, внутренних органов, высокой контагиозностью [92,276,277].

Энтеровирусы относятся к группе кишечных РНК-вирусов, семейству Picornaviridae, роду Enterovirus. Согласно традиционной классификации к энтеровирусам относятся полиовирус, 24 серотипа вируса Коксаки А, 6 серотипов Коксаки В, 32 серотипа вирусов ЕСНО (Enteric Cytopathogenic Human Orphan) и еще 5 энтеровирусов человека (энтеровирусы 68-72 типов). В 2003 году Международным комитетом по таксономии вирусов введена новая классификация. Энтеровирус человека, согласно его молекулярно-генетическим характеристикам, подразделяют на 5 видов: HEV-A, HEV-B, HEV-C, HEV-D и вирус полиомиелита (полиовирус) [93,215,217].

Энтеровирусы высокоустойчивы: в фекалиях при комнатной температуре сохраняются в течение нескольких недель, при низкой температуре и в замороженном состоянии – несколько месяцев и даже лет. Инактивируются при кипячении и применении дезинфектантов через 20 мин, воздействию УФО – в течение часа [13,95,122].

Первые вспышки эпидемической миалгии наблюдались в Исландии в 1874 году, а первые вспышки серозного менингита – в Париже 1910-1913 годах. В дальнейшем вспышки этих заболеваний описаны в разных странах и на всех континентах. На территории СНГ вспышка эпидемической миалгии наблюдалась в Киеве в 1957 году, а эпидемия менингита – в 1958 году в Приморском крае [122].

Общая заболеваемость ЭВИ в России составляет 4,74 на 100 тыс. населения, среди детей до 14 лет значительно выше – 26,14. Однако это не истинные цифры заболеваемости, поскольку на долю бессимптомного носительства приходится до 85,0%, в 12,0-14,0% случаев ЭВИ диагностируются как легкие лихорадочные заболевания, и только около 1,0-3,0% имеют тяжелое

течение, особенно у детей раннего возраста и лиц с нарушениями иммунной системы [95].

Анализ возрастной структуры показывает, что 95,7% всех случаев заболеваний ЭВИ зарегистрировано среди детей, показатель заболеваемости детского населения в России в 2015 году составил 37,7 случаев на 100 тыс. детей. Наибольший удельный вес среди заболевших составляют дети в возрасте 3-6 лет, показатель в этой группе составил 0,7 случая на 1000 контингента. Обращает на себя внимание факт увеличения числа регистрируемых случаев у детей первого и второго года жизни [122].

Заболевание встречается повсеместно, источником инфекции является только человек: больной или носитель. Передача инфекции происходит фекально-оральным, воздушно-капельным и трансплацентарным путями. Ведущим фактором, обуславливающим сезонный подъем ЭВИ, является водный. Вирус обнаруживается в крови, носоглотке, фекалиях и моче человека за несколько дней до появления клинических симптомов и выделяется во внешнюю среду с экскретами в наибольших концентрациях в ранние периоды заболевания.

Для ЭВИ характерна четко выраженная весенне-летняя и летне-осенняя сезонность - 80,6% случаев заболеваний регистрируется с июля по октябрь месяц. Сезонность характерна для фекально-орального механизма заражения, поэтому при других путях заражения сезонность не характерна [169,170].

Один и тот же серотип вируса может вызвать совершенно различные по клинике заболевания (даже в одной семье в одно время), и напротив – различные серотипы энтеровирусов могут давать заболевания со сходной клинической картиной. Для ЭВИ характерна высокая контагиозность (до 95,0%), могут наблюдаться как спорадические случаи, так и вспышки с охватом нескольких сотен или тысяч человек, а также крупные эпидемии. Чаще вспышки возникают в детских коллективах, наблюдается внутрисемейное распространение инфекции. Иммуитет пожизненный к тому типу вируса, которым было обусловлено заболевание. Внутрибольничное заражение

энтеровирусами является существенной частью всей перинатальной и детской патологии.

Аллергическая сыпь, крапивница, которая может появиться на фоне других инфекционных заболеваний, особенно вирусной природы, также следует отнести к категории кореподобных экзантем, т.к. сыпь при этом характеризуется схожей клинической симптоматикой с высыпаниями при кори. В последние годы отмечается повсеместный рост острых вирусных инфекций среди детей, частота тяжелых форм с резистентностью и торпидностью к проводимой терапии. Часто наблюдается сочетание вирусных инфекций и аллергии у одного пациента. Однако это непростое осложнение двух патологических состояний, а более сложный процесс взаимодействия факторов болезни. Инфекционные агенты могут выступать в качестве аллергена, особенно у предрасположенных к этому детей. Также некоторые острые вирусные инфекции у ребенка могут привести к обострению аллергического заболевания и вызвать прогрессирование болезни [171,180].

На фоне повышенного аллергического состояния создаются условия для присоединения вторичной бактериальной инфекции. Острые вирусные инфекции выступают как триггер аллергопатологии. Очень часто триггером аллергопатологии служат разнообразные вирусы: кори и ветрянки, гриппа, парагриппа, энтеровирусы, ВИЧ. Острые вирусные инфекции способны нарушать барьерную проницаемость дыхательных путей и этим способствовать проникновению аллергена. У больных атопией при вирусных инфекциях обнаруживается повышение уровня общего IgE, усиление как немедленной, так и поздней фазы аллергической реакции. Данные об изменении уровня иммуноглобулина E при вирусных инфекциях у детей немногочисленны и противоречивы [46,51], требуют дополнительного изучения.

Таким образом, на сегодняшний день остаются проблемы, связанные с проведением дифференциальной диагностики кори у детей и подростков с другими кореподобными экзантемами. Учитывая легкий путь передачи (воздушно-капельный) у большинства вирусных инфекционных заболеваний,

их высокую патогенность, распространение в основном среди детского населения, в некоторых случаях риск тератогенного воздействия (краснуха, ПВИ В-19), данная проблема является весьма актуальной на фоне эпидемического подъема заболеваемости кори во всем мире [44,52,178,179].

1.2. Клинико-лабораторная диагностика кори и кореподобных вирусных экзантем

Клиническое определение кори согласно клиническому протоколу КР (приказ МЗ КР от 23.08.22, №1023): больной с температурой и пятнисто-папулезной сыпью и одним из следующих признаков: кашель, насморк, конъюнктивит.

Кодирование кори по МКБ-10: В05 – корь; В05.0 – корь, осложненная энцефалитом; В05.1 – корь, осложненная менингитом; В05.2 – корь, осложненная пневмонией; В05.3 – корь, осложненная средним отитом; В05.4 – корь с кишечными осложнениями; В05.8 – корь с другими осложнениями; В05.9 – корь без осложнений.

Подозрительный случай кори: любой больной, соответствующий клиническому определению заболевания.

Эпидемиологический связанный случай кори: больной, имеющий проявления и симптомы, соответствующие кори, находившийся в контакте с лабораторно подтвержденным случаем за 7-18 дней до появления симптомов.

Лабораторно подтвержденный случай кори: больной, имеющий проявления и симптомы, соответствующие кори, а также отвечающий лабораторным критериям подтверждения случая:

- обнаружение противокоревых IgM-антител в сыворотке крови, сухой капле крови или слюне; или
- из образца цельной крови, отделяемого носоглотки или мочи выявление РНК вируса кори методом ПЦР; или

- значительное нарастание противокоревых IgG-антител в парных сыворотках (более 4 раза), взятие крови для исследований осуществляется на 4 – 5 день с момента появления сыпи (1 сыворотка) и не ранее чем через 10 – 14 дней от даты взятия первой пробы (2 сыворотка) [149,177,193,206,264].

Пациенты с корью часто поступают в стационар под маской другого инфекционного заболевания: ОРВИ (27,6%), токсико-аллергическая реакция (10,3%), краснуха (6,9%), скарлатина (3,4%). Ошибочный диагноз при направлении свидетельствует о трудностях клинической диагностики и недостаточной настороженности врачей в отношении кори [124,132,139,255].

Корь характеризуется периодичностью, в клинической картине выделяют три основных периода: катаральный, период высыпаний, период пигментации (реконвалесценции). У большинства больных заболевание начинается с повышения температуры тела до фебрильных цифр (38,0–39,0°С – 46,0%, свыше 39,0°С - 23,1%), которая сохраняется 4,5±0,87 дня. Интоксикация (вялость, слабость, нарушение аппетита) максимально выражена в первые двое суток данного периода. У 100,0% больных наблюдается катаральный синдром в виде умеренно выраженных признаков назофарингита (заложенность носа, першение в горле, чаще влажный кашель), у 42,8% выявляется конъюнктивит. У 57,5% на слизистой оболочке мягкого неба отмечается пятнистая энантема. Пятна Бельского – Филатова – Коплика обычно обнаруживаются в 37,7–64,3% случаев (в начале периода высыпания) [57,84,101,115,256].

Период высыпания характеризуется появлением в большинстве случаев типичной пятнисто-папулезной сыпи, склонной к слиянию, с этапностью распространения (57,4%). У 28,6% больных отмечается геморрагический компонент сыпи, в 14,3% случаев высыпания могут быть мелкие «скарлатиноподобные». Увеличение лимфатических узлов преимущественно подчелюстной группы выявляется у 42,5% пациентов. Дисфункция желудочно-кишечного тракта (стул энтеритного характера до 3–6 раз в сутки с первых дней болезни) отмечается у 21,4 % [82,85,89,245].

Период пигментации наблюдается у 100,0 % больных, без выраженной этапности. В 89,4% случаев отмечаются осложнения (77,2% - бронхиты, 10,8% - пневмонии, 1,4% - менингоэнцефалиты) [11,23,29]. Корь часто протекает как сочетанная инфекция (вирусно-бактериальная, вирусно-вирусная).

Корь у привитых возникает у лиц, в организме которых специфические антитела не образовались или их содержание уменьшилось ниже защитного уровня. Корь в этих случаях протекает типично, со всеми свойственными ей клиническими проявлениями [60,61,85].

Краснуха, кодирование по МКБ-10: B06 – краснуха, B06.0+ – краснуха с неврологическими осложнениями, B06.8 – краснуха с другими осложнениями, B06.9 – краснуха без осложнений, G05.1 – краснушный энцефалит, G02.0 – краснушный менингит, G05.1 – краснушный менингоэнцефалит, M01.4 – краснушный артрит, J17.1 – краснушная пневмония.

ВОЗ разработала классификацию случаев краснухи. Случай, подозрительный на краснуху: случай заболевания, при котором признаки и симптомы соответствуют клиническим критериям для диагностики краснухи. Все случаи, подозрительные на краснуху, необходимо расследовать и классифицировать на основе клинических, лабораторных и эпидемиологических данных.

Лабораторно подтвержденный случай краснухи: случай заболевания, подозрительного на краснуху, который удовлетворяет критериям лабораторного подтверждения диагноза краснухи [251].

Эпидемиологически связанный случай краснухи: случай заболевания, подозрительного на краснуху, при котором не было проведено адекватное лабораторное обследование, но у данного больного за 12-23 дня до появления сыпи был контакт с лабораторно подтвержденным случаем краснухи.

Клинически диагностированный случай краснухи: случай заболевания, подозрительного на краснуху, при котором не было проведено адекватное лабораторное обследование и не установлена эпидемиологическая связь с подтвержденным случаем краснухи.

Неподтвержденный случай краснухи: случай заболевания, подозрительного на краснуху, который был расследован, и диагноз краснухи не подтвержден вследствие либо отрицательного результата правильно проведенного лабораторного обследования, либо наличия эпидемиологической связи с лабораторно подтвержденным случаем другой инфекции.

Случай, подозрительный на СВК: любой младенец в возрасте до одного года, у которого имеется заболевание сердца и/или подозрение на наличие глухоты и/или один из следующих симптомов поражения глаза: катаракта, снижение остроты зрения, нистагм, косоглазие, микрофтальм или врожденная глаукома [182,199,223,247].

Клинически подтвержденный случай СВК: клинически подтвержденным считается такой случай, при котором обнаруживаются два осложнения из пункта А или одно из пункта А и одно из Б:

А. Катаракта (-ы), врожденная глаукома, врожденное заболевание сердца, дефект слуха, пигментная ретинопатия;

Б. Пурпура, спленомегалия, микроцефалия, отставание в развитии, менингоэнцефалит, заболевание с костной рентгенопроницаемостью, возникновение желтухи в течение 24 часов после рождения.

Лабораторно подтвержденный случай СВК: диагноз СВК подтвержден клинически и обнаружены противокраснушные IgM антитела [28,90,106,198].

Парвовирусная инфекция (ПВИ) В-19 или инфекционная эритема (*Erythema infectiosum*) — согласно МКБ 10 регистрируется под шифром В08.3 как «инфекционная эритема». По современным представлениям клинические проявления ПВИ В-19 варьируют от бессимптомных форм до угрожающих жизни состояний. Выраженность их зависит от возраста, гематологического и иммунного статуса пациентов [64,67,183,252,259].

Традиционно выделяют пять форм заболевания, связанных с парвовирусом В-19: инфекционная эритема (пятая болезнь); артропатия (артралгия или артрит); транзиторный апластический криз у пациентов с хроническими гемолитическими заболеваниями; апластическая анемия у лиц с

ослабленным иммунитетом; врожденная инфекция, приводящая к неиммунной водянке плода, внутриутробной гибели плода или выкидышу [267,268].

Сообщалось также о большом числе других синдромов, связанных с ПВИ В-19: хронический артрит, васкулит, миокардит, нефрит, лимфаденит, иммунная тромбоцитопения, менингит и энцефалит, гемофагоцитарный синдром, гепатит, генерализованный отек и др. Однако, причинно-следственная связь этих явлений с парвовирусами пока окончательно не подтверждена [59,108,109,113,219].

Подобно краснухе ПВИ В-19 может быть приобретенная и врожденная, это широко распространенное вирусное заболевание, представляющее собой серьезную проблему для иммунокомпromетированных лиц и пациентов с нарушениями кроветворения. У иммунокомпетентных пациентов парвовирус В-19 является этиологическим агентом так называемой инфекционной эритемы («пятой болезни»).

Врожденная инфекция, вызванная парвовирусом В-19 – тяжелое инфекционное заболевание плода (новорожденного), развивающееся вследствие антенатальной трансплацентарной передачи возбудителя. Характеризуется анемией, миокардитом, застойной сердечной недостаточностью, гепатитом с гемосидерозом, возможно развитие задержки психомоторного развития [41,50,104,135,232,241].

Постнатальная ПВИ В-19 может протекать в острой и прогрессивно текущей хронической форме. Инкубационный период ПВИ В-19 — чаще 5-14 дней, в ряде случаев он может удлиняться до 21 дня. Особенностью заболевания является наличие двух сменяющих друг друга периодов болезни [87,224,231].

Первый период может протекать бессимптомно или проявляться отдельными неспецифическими симптомами (лихорадкой, ларингитом, трахеитом, конъюнктивитом и др.), а у ряда пациентов и анемией. Болезнь начинается с симптомов, напоминающих ОРВИ (лихорадка, головная боль,

катаральные симптомы) и/или ОКИ (тошнота и диарея). Продолжительность этой симптоматики – примерно 4-7 суток.

Во втором периоде болезни появляется пятнисто-папулезная сыпь и/или артралгии (артриты), указанная симптоматика и продукция противовирусных антител, регистрируются одновременно. Возникает классическая эритематозная сыпь на щеках, так называемый симптом «пощечины». Эритема на щеках часто сопровождается появляющейся несколькими днями позже сливной пятнистой сыпью на туловище и конечностях. Сыпь эта имеет характерный сливной, так называемый «сетчатый, кружевной» рисунок. Для ПВИ В-19 экзантемы характерен «синдром папуло-пурпурных перчаток и носков» (в английской аббревиатуре PPGSS). Внешне это проявляется сливной эритемой кистей и стоп, отёком конечностей, артралгией, ограничением движений в суставах рук и ног [136,188,189].

Последующая трансформация сыпи предполагает ее достаточно быстрое, динамичное исчезновение, обычно начиная с «просветления» в центре каждого элемента. Поскольку к моменту появления сыпи вирус купируется, пациенты чувствуют себя в этот период достаточно неплохо. У большинства больных симптомы разрешаются в течение нескольких дней, но у ряда пациентов они иногда сохраняются несколько недель или даже месяцев. Сыпь исчезает, обычно не оставляя пигментации и шелушения. Особенностью инфекционной эритемы является повторное появление элементов сыпи после ряда неспецифических стимулов (изменение температуры воздуха, воздействие солнечного света, тяжелых физических нагрузок или эмоционального стресса) [146,184,186].

У детей заболевание, как правило, протекает легко и без осложнений. Тяжелая форма развивается преимущественно у лиц с иммунодефицитами различного происхождения. Приблизительно 25,0% инфицированных людей переносят бессимптомную форму ПВИ В-19, у 50,0% наблюдаются отдельные неспецифические симптомы, и только у 25,0% больных в клинике присутствуют характерная экзантема или артралгии. У детей ПВИ В-19 в

основном проявляется в форме инфекционной эритемы. Поражения суставов характерны для взрослых, хотя их можно наблюдать и у детей [55,125,141,142].

При ПВИ В-19 были описаны краснухо-, кореподобные и везикулезные кожные высыпания, и это - не редкость. Достаточно вспомнить, что Антон Тшаммер описал в 1889 году эту инфекцию как один из вариантов краснухи. В сочетании с синдромом Джанотти-Крости инфекционный процесс может также сопровождаться и сильным зудом [118,126].

При ПВИ В-19 может развиваться транзиторный апластический криз (ТАК). Поскольку эритроциты имеют сравнительно длительный срок жизни, разрушение ретикулоцитов у большинства пациентов с ПВИ формирует минимальный клинический эффект (нередко это явление «просматривается» и при общем осмотре не выявляется). Однако у детей с гематологическими заболеваниями (серповидно-клеточная анемия, талассемия, наследственный сфероцитоз, железодефицитная анемия) острая инфекция может привести к развитию тяжелого апластического криза с развернутой клиникой панцитопении. При биопсии костного мозга обнаруживают характерные гигантские пронормобласты с вирусными включениями. Грубые гематологические расстройства требуют проведения комплекса неотложных мероприятий, заместительных гемотрансфузий и т.п. [20,66,68].

Иммунитет обычно формируется один раз в течение жизни иммунокомпетентного человека и в последующем заболевание уже не повторяется.

ПВИ В-19 относится также к перинатальной инфекции, у беременной может приводить к выкидышу, внутриутробной гибели или развитию неиммунной водянки плода (8,9% случаев).

Данные проспективного исследования ПВИ В-19 у беременных женщин свидетельствуют о том, что риск потери плода у беременных, инфицированных до и после 20 недель беременности, составляет 11,0% и <1,0%, соответственно. Интервал между развитием инфекции у беременной и водянкой плода может колебаться в диапазоне от 2 до 8 недель и в среднем составляет 3 недели. В

зависимости от тяжести В19-индуцированная водянка плода может привести к гибели плода, однако может и спонтанно разрешиться рождением нормального младенца. Считается, что как водянка, так и смерть плода являются результатом тяжелой анемии, связанной с ПВИ В-19. С учётом особенностей образования эритроцитов плода (печёночный гемопоэз) системное поражение нередко приводит к грубым органным поражениям. В тяжёлых случаях заболевание манифестирует тяжёлой анемией (при рождении), сердечной недостаточностью из-за поражения сердца и признаками экстремедуллярного гемопоэза. При осмотре — бледность и мацерация кожи, отёк подкожной клетчатки, высыпания на коже по типу «черничного кекса» (blue berry muffin) (соответственно очагам экстремедуллярного кроветворения). В серозных полостях накапливается жидкость.

Согласно зарубежным рекомендациям, у иммунокомпетентных детей с классической формой инфекционной эритемы диагноз может быть установлен на основании клинических признаков, поскольку лабораторное подтверждение этиологии инфекции, как правило, не является существенным для оказания медицинской помощи.

Однако, в отечественной практике такой диагноз устанавливается только при наличии положительных результатов лабораторного обследования. Диагноз ПВИ В-19 чаще всего подтверждают серологически, поскольку считается, что негематологические проявления заболевания (сыпь, артралгии) опосредуются иммунными реакциями. Специфические IgM-антитела появляются в крови через 7-10 дней после инфицирования и сохраняются в течение 2-3 месяцев. У некоторых пациентов специфические IgM могут сохраняться в течение 6 месяцев или более. Поэтому наличие таких антител в низких титрах не является убедительным доказательством острой инфекции. IgG-антитела обычно появляются со второй недели заражения и сохраняются всю жизнь. Острая инфекция может быть диагностирована и ретроспективно по четырехкратному или более росту титра IgG. Наличие IgG-антител в отсутствие IgM свидетельствует о ранее перенесенном заболевании [49,76,77].

Обнаружение ДНК парвовируса В-19 посредством ПЦР обычно не используется для диагностики острой инфекции у иммунокомпетентных пациентов из-за сравнительно невысокой чувствительности. К тому времени, когда появляются симптомы, вирусемия, как правило, прекращается, поэтому отрицательный тест ПЦР не исключает ПВИ В-19 [4,6,7,197,225,236]. Кроме того, низкие уровни ДНК парвовируса В-19 могут присутствовать в сыворотке крови в течение нескольких месяцев после заражения. Поэтому серологические реакции по-прежнему остаются диагностическим методом выбора у иммунокомпетентных пациентов [78,102,129,134,174,175].

Энтеровирусная инфекция ЭВИ (экзантема). Инкубационный период составляет от 2 до 35 дней, в среднем – до 1 недели. Способность энтеровирусов поражать многие ткани и органы человека (ЦНС, сердце, легкие, печень, почки и др.) и определяет значительный клинический полиморфизм вызываемых ими заболеваний [254,262,265,266]. При этом можно выделить ряд общих клинических признаков, присущих ЭВИ: острое начало с появления лихорадки до 37,5-39°C, нередко (60,0%) имеющей двухволновой характер (в виде двух, реже трех температурных волн с интервалами 2-5 дней), появление катаральных явлений (ринофарингит), герпангины, экзантемы (везикулезного, пятнисто-папулезного, петехиального и геморрагического характера), миалгии, дисфункции кишечника, менингеальной и очаговой неврологической симптоматики. Рецидивы заболевания отмечаются в 10,0-30,0% случаев [169,170,208,211].

Помимо общих инфекционных проявлений каждый из клинических синдромов ЭВИ имеет свои особенности. Наиболее частыми проявлением ЭВИ являются острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей. Энтеровирусный фарингит, ринофарингит характеризуется острым лихорадочным началом, присоединением с 2-х суток катаральных явлений в виде насморка, кашля, гиперемией и зернистостью слизистой оболочки ротоглотки, небных дужек, умеренного увеличения региональных лимфоузлов и нормализацией состояния к 7-8-му дню [270,273].

Малая болезнь или «энтеровирусная лихорадка» проявляется кратковременной (в течение 1-3 дней) лихорадкой без выраженных локальных поражений. Лихорадка может быть двухволновой с интервалом в 1-2 суток. Характерны головная боль, умеренные мышечные боли, рвота, боли в животе. Нередко отмечается гиперемия и зернистость слизистой оболочки зева, умеренное увеличение лимфоузлов. Течение в основном благоприятное, возможны рецидивы.

Энтеровирусная экзантема, характеризуется общими симптомами, свойственными ЭВИ (лихорадкой 3-5 дней, головной и мышечной болью, тошнотой, рвотой) на фоне которых в 1-2-й день болезни на туловище, лице, конечностях появляется полиморфная пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь, сохраняющаяся 1-2 дня. Возможно появление геморрагических и петехиальных элементов диаметром 1-3 мм. В последнее время встречается везикулезная сыпь, которая локализуется на пальцах и ладонях кистей и стоп в виде везикул 1-3 мм, окруженных венчиком гиперемии. Иногда везикулы располагаются на ягодицах. На слизистой полости рта часто наблюдается пятнистая экзантема, отмечается увеличение шейных лимфатических узлов. Сочетание сыпи везикулезного, геморрагического или папулезного характера на пальцах, стопах и кистях, в сочетании с герпангиной наблюдается при болезни HFMD «Hand, Foot and Mouth Disease» – «Болезнь рука–нога–рот», которая обычно вызывается вирусами Коксаки А10, А16 и ЭВ71 [110,220,229].

Энтеровирусная диарея – обычно вызывается вирусами Коксаки А – 18, 20, 21, 22, 24 и ЕСНО 11, 14, 18 – серотипов, встречается преимущественно у детей первых двух лет жизни. На фоне общих симптомов, присущих ЭВИ появляются боли в животе, рвота, профузный пенистый стул зеленого цвета без патологических примесей 3- 4 раза, заболевание протекает без токсикоза и эксикоза.

В настоящее время особое значение уделяется ЭВИ 71 типа, который отличается высокой нейтропатогенностью, может вызывать крупные вспышки с летальными исходами [110,169,170,237,239]. Инфекция, вызываемая ЭВИ 71,

может иметь двухфазное течение. Первая фаза – заболевание начинается остро с повышения температуры до 38-40°C, которая держится от 3 до 5 дней, сопровождается головной болью, тошнотой, рвотой. Нередко наблюдаются боли в животе и в мышцах, жидкий стул. В некоторых случаях отмечаются катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, насморк, кашель. На 1–2-й день болезни появляется пятнисто–папулезная эритематозная сыпь или в отдельных случаях в зеве наблюдаются изменения по типу герпангины. Высыпания держатся в течение 24–48 часов, иногда до 8 дней и затем бесследно исчезают.

Лабораторному обследованию на ЭВИ подлежат лица при наличии у них одного или нескольких из следующих клинических симптомов/синдромов: очаговая неврологическая симптоматика (синдром острого вялого паралича, энцефалит), серозный менингит, сепсис новорожденных не бактериальной природы, HFMD – энантема полости рта и экзантема конечностей, герпангина, афтозный стоматит, миокардит, геморрагический конъюнктивит, увеит, миалгия и другие (в том числе, респираторный синдром, гастроэнтерит, экзантема, при возникновении групповой заболеваемости в детском организованном коллективе). В зависимости от формы инфекционного процесса материалом для исследования являются носоглоточные/глоточные смывы, отделяемое конъюнктивы, отделяемое везикул, кровь, ЦСЖ, секционный материал, фекалии в объеме 8-10 г. Достоверное подтверждение диагноза возможно только при использовании совокупности лабораторных методов: вирусологического (выделение вируса из фекалий, смывов из ротоглотки, крови, ликвора на 1 неделе заболевания до 14 дня); серологического (РН, РСК), позволяющих выявить специфические антитела к выделенному вирусу и нарастание титра антител в динамике заболевания не менее чем в 4 раза в парных сыворотках, взятых с интервалом 14 дней; ПЦР – диагностики (определение РНК вируса). Две пробы фекалий для выделения вируса отбирают у больного в течение 7 дней от начала заболевания, но не

позднее 14 дней, с интервалом 24–48 часов. Носоглоточные / глоточные смывы отбирают в первые 3–4 дня от начала заболевания [261].

Аллергическая сыпь на фоне вирусных инфекций, в частности ОРВИ, достаточно частое явление у детей. При ОРВИ у ребенка иммунная система активно борется с вирусом. Из-за этого увеличивается риск развития аллергической реакции и появления сыпи. Риск развития реакции и появления сыпи также может сохраняться еще в течение 1-2 недель после выздоровления, когда иммунная система еще ослаблена. Сыпь при ОРВИ у ребенка может появиться и из-за приема лекарств, в том числе и антибактериальных препаратов. В редких случаях, на фоне ОРВИ у ребенка может возникнуть крапивница.

Крапивница — это появление на коже зудящих волдырей (уртикариев). Уртикарии похожи на следы от «укуса» крапивы, поэтому заболевание так и называется. На коже внезапно появляются высыпания разных форм и размеров, которые часто возвышаются над кожей и сопровождаются зудом. Высыпания схожи с сыпью при кори, но проходят без следов за несколько часов (менее чем за 24 часа). Причины крапивницы очень разнообразны, но она может возникать в редких случаях и на фоне вирусной инфекции. Как своеобразная неаллергическая реакция организма на инфекцию. Иногда ситуация может развиваться очень быстро и достаточно тяжело, что может потребовать оказания ребенку неотложной помощи.

Вот эти ситуации:

- генерализованная крапивница, сопровождающаяся очень сильным зудом, т.е. распространение волдырей по всем кожным покровам, может сопровождаться очень сильным, нестерпимым зудом;
- появление отеков лица и шеи - ангионевротический отек (раньше его называли «Отек Квинке») — могут опухать губы, веки, пальцы и шея, отек шеи может представлять угрозу для жизни (отек гортани).

Связь аллергии и вируса формирует замкнутый круг, аллергия увеличивает восприимчивость ребенка к вирусам, а также повышает риск

развития осложнений. Вирус способствует возникновению атопического процесса, обостряя основное заболевание – грипп или простуду. К этому чаще всего добавляются аллергические реакции на продукты распада микроорганизмов и на медикаменты. Кроме того, грипп и ОРВИ могут спровоцировать негативную реакцию организма на привычные ребенку продукты или факторы окружающей среды.

ОРВИ — наиболее распространенная патология, на долю которой приходится около 90,0% всех инфекционных заболеваний. Взрослый человек болеет ОРВИ в среднем 2 раза в год, дети - от 3 до 6 раз. При этом аллергики в большей степени подвержены риску стать жертвой респираторных вирусов, а заболев, значительно тяжелее переносят симптомы ОРВИ. Вероятность того, что эти два заболевания столкнутся в одном организме, достаточно высока. Таким образом, у каждого 3–5-го пациента, обратившегося за медицинской помощью по поводу ОРВИ, может отмечаться та или иная аллергическая реакция.

Секрет кроется в общности механизмов развития ОРВИ и аллергии. Дело в том, что такие симптомы, как отек слизистой оболочки, заложенность носа, ринорея, в одинаковой степени характерны для ОРВИ и аллергического ринита. Их развитие происходит под влиянием медиаторов воспаления, среди которых одним из наиболее важных является гистамин. При ОРВИ инфекционные агенты атакуют клетки слизистых оболочек дыхательных путей, что, собственно, и приводит к развитию воспалительного процесса.

Гистамин, в свою очередь, способствует увеличению проницаемости стенок капилляров, гиперсекреции, что является причиной развития отечности, заложенности носа и ринореи. Интересно, что согласно данным ряда исследований при ОРВИ уровень гистамина, высвобождаемого тканевыми базофилами, повышается практически до значений, характерных для аллергических реакций.

Таким образом, дифференциальный диагноз кори и кореподобных экзантем с учетом полиморфизма клинической картины ЭВИ, ПВИ В-19,

краснухи должен носить комплексный характер и предусматривать оценку клинических проявлений заболевания совместно с данными эпидемиологического анамнеза и результатами лабораторного исследования. При этом возникает острая необходимость в этиологической расшифровке данных инфекционных заболеваний с использованием современных методов лабораторной диагностики ПЦР, ИФА, ИХА, экспресс-тестов. Четкое определение специфических патогномичных признаков заболевания позволит своевременно выставить правильный клинический диагноз, провести комплекс противоэпидемических мероприятий по изоляции заразного пациента, исключит возможность внутрибольничного контакта и даст возможность назначить адекватную терапию уже в ранние сроки госпитализации больного.

1.3. Иммунологический статус детей и подростков, больных корью и кореподобными экзантемами (клеточный и гуморальный иммунитет)

Механизмы, лежащие в основе поддержания защитного иммунитета к вирусу кори, до сих пор до конца не изучены.

Как правило, приобретенные материнские антитела против кори исчезают у большинства детей к возрасту 6-9 мес. Следует отметить, что женщины, получившие иммунитет в результате вакцинации, обычно имеют более низкий уровень анти-коревых антител по сравнению с женщинами, выработавшими иммунитет посредством естественной инфекции, поэтому дети могут стать восприимчивыми к кори уже в раннем возрасте.

Защитный иммунитет после кори, как правило, приобретается на всю жизнь. Взрослые, переболевшие корью в детстве, не заражаются ею даже по прошествии 65 лет. Однако исследования показали, что в редких случаях взрослые, которые переболели корью в детском возрасте, могут подвергнуться бессимптомной реинфекции вируса кори, которая приводит к формированию вторичного иммунного ответа. Однако повторная инфекция корью с полной

клинической картиной никогда не была описана среди лиц, приобретших естественный иммунитет [249,250].

Вирус кори заражает и функционально поражает иммунные клетки, что способствует развитию вторичных бактериальных осложнений, тяжелому течению кори и возникновению риска вероятности неблагоприятного исхода. Важную роль в формировании антигенспецифического В-клеточного иммунитета играют Т-фолликулярные хелперы – одна из субпопуляций CD4+ Т-хелперов. CD4+ лимфоциты, активируя макрофаги, которые в свою очередь поглощают разрушенные вирусом клетки, способствуют элиминации зараженных вирусом клеток. Так же в элиминации вируса кори участвуют специфические CD8+ Т-клетки. Именно они способны обнаруживать вирусный антиген на поверхности зараженных клеток и уничтожать такие клетки [58,86,96].

Однако на начальном этапе вирусы кори могут выходить во внутренние среды организма и инфицировать активированные Т- и В-клетки. Следует отметить, что вирус кори может стирать память иммунной системы человека, делая его уязвимым даже к заболеваниям, к которым у него уже был иммунитет. Корь может вернуть иммунную систему в «детское» состояние, ослабляя способность организма бороться с другими заболеваниями. Восстановление функционального иммунного ответа, включая устранение лимфопении, происходит через 2-4 недели после элиминации вируса кори [86,98].

Выделяют следующие особенности иммунной системы у детей:

- 1) незрелость системы фагоцитоза (незавершенность фагоцитоза);
- 2) незрелость натуральных киллеров;
- 3) снижен синтез интерферонов;
- 4) повышен синтез лизоцима;
- 5) высокая функциональная активность тимуса.

Критические периоды иммунитета ребенка:

I критический период - период новорожденности (до 28 дней жизни). Иммунная система ребенка подавлена. Иммунитет имеет пассивный характер и обеспечивается материнскими антителами (АТ). В этот период наблюдается слабая резистентность к условно патогенной, гноеродной, грам–негативной микрофлоре; склонность к генерализации гнойно-воспалительных процессов, возникновение септических состояний; высокая чувствительность к вирусным инфекциям [86].

II критический период – 3–6 месяцев жизни. В этот период наиболее выражено транзиторное снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови. Иммунный ответ имеет по большей части первичный характер без сохранения иммунной памяти. Вакцинация не влечет формирования иммунной памяти, и только ревакцинация формирует вторичный иммунный ответ. В возрасте до 4-5 мес. дебютируют Т-клеточные иммунодефициты. В возрасте около 6-ти месяцев преобладают дефициты антителообразования. Отмечается высокая чувствительность к ОРВИ (частые), корь протекает атипично, не оставляя иммунитета [114,121].

III критический период – второй–третий годы жизни. Значительное расширение контактов ребенка обуславливает повышение частоты инфекционных заболеваний, которая приводит к декомпенсации незрелых иммунных механизмов и манифестации аномалий иммунитета. В этот период дети чувствительны к ОРВИ и ЛОР заболеваниям.

IV критический период – четвертый–шестой год жизни. Завершается период становления приобретенного иммунитета. Заболевания верхних дыхательных путей приобретают хронический или рецидивный характер в связи с недостаточностью местного иммунитета.

V критический период – 12–13 лет. В этот период начинают активно функционировать половые железы, в связи с чем отмечаются половые отличия в иммунном статусе. Отмечается повышенная чувствительность к

микобактериям туберкулеза, тяжелее протекают аллергические и аутоиммунные заболевания [86,131].

Иммунный ответ, индуцируемый корью, парадоксально ассоциируется с подавлением ответа на несвязанные (некоревые) антигены, который длится от нескольких недель до нескольких месяцев или даже лет после выздоровления от перенесенной острой инфекции. Такое состояние иммуносупрессии повышает восприимчивость к вторичным бактериальным или вирусным инфекциям, вызывающим пневмонию и диарею, и являющихся основной причиной связанных с корью осложнений и летальных исходов. Корь также приводит к истощению значительной доли циркулирующих антител, специфичных к другим вирусам и бактериям. Этот механизм может служить объяснением повышения заболеваемости и смертности среди детей на протяжении более двух лет после перенесенной кори.

На начальном этапе кори вирус не инфицирует клетки эпителия дыхательных путей, но захватывается миелоидными клетками (дендритическими клетками или макрофагами), которые доставляют вирус в региональные лимфатические ткани [114,161,162,163].

В культуре человеческих В-клеток специфичные к вирусу кори CD8+ Т-клетки подавляют распространение инфекции вируса кори. CD4+ Т-лимфоциты также активируются в ответ на вирус кори и выделяют цитокины, способные модулировать гуморальный и клеточный иммунный ответ [253].

Цитокины – это иммунорегуляторные пептиды, продуцируемые клетками иммунной системы в ответ на воздействие антигенов. Их основными продуцентами являются лимфоциты. Кроме лимфоцитов, их секретируют макрофаги, гранулоциты, Т-хелперы, дендритные клетки, ретикулярные фибробласты, эндотелиальные клетки и другие типы клеток. Выделяют провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

Провоспалительные цитокины – фактор некроза опухолей альфа (ФНО-а), ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-12 оказывают противовирусный эффект как *in vivo*, так и *in vitro*. Продуцируются они преимущественно активированными макрофагами.

Активированные вирусами эпителио-и эндотелиоциты также способны их продуцировать [164,167].

Интерлейкин-6 представляет собой гликопротеин с $M = 21-28$ kDa, регулирует иммунный ответ, острофазный ответ, воспаление и гемопоэз. Одной из основных функций ИЛ-6 является регуляция процессов созревания антителопродуцирующих клеток и продукции иммуноглобулинов. ИЛ-6 участвует в активации Т-лимфоцитов, индуцирует синтез многих острофазных белков, может оказывать гормоноподобное действие на печень, поддерживая гомеостаз глюкозы. ИЛ-6 играет ключевую роль в развитии воспаления и иммунного ответа на инфекцию или повреждение тканей. Повышенный уровень ИЛ-6 наблюдается при многих патологических состояниях, таких как артрит, гломерулонефрит, псориаз, воспаление кишечника, миелома, лимфома, лейкемия; при травмах или обширных хирургических операциях, ишемии, ожогах, ИЛ-6 является одним из главных медиаторов повреждения тканей. Количественное определение содержания ИЛ-6 может иметь важное значение для оценки иммунного статуса организма [119,130,194].

Альфа-ФНО также относится к провоспалительным цитокинам, молекулярная масса 17 кД. Альфа-ФНО проявляет избирательную цитотоксичность в отношении некоторых опухолевых клеток; активирует гранулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, гепатоциты (продукция белков острой фазы), остеокласты и хондроциты (резорбция костной и хрящевой ткани), транскрипцию других провоспалительных цитокинов; стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов, фибробластов, эндотелиальных клеток (ангиогенез), гемопоэтических клеток, Т- и В-лимфоцитов; усиливает поступление нейтрофилов из костного мозга в кровь; обладает противоопухолевой и противовирусной активностью *in vivo* и *in vitro*. Количественное определение уровня альфа-ФНО также имеет большое значение при оценке иммунного статуса организма. Воспалительные реакции организма являются неспецифическими звеньями защиты, которые реализуются путем повышения концентрации в очаге воспаления гранулоцитов,

макрофагов и лимфоцитов. Первый этап запуска воспалительной реакции ассоциирован с активацией провоспалительных цитокинов (в частности, фактора некроза опухоли- α) [32,69,74].

К противовоспалительным цитокинам относится ИЛ-4, который продуцируется преимущественно Т-лимфоцитами субпопуляции Th типа 2. Ограниченная способность к выработке ИЛ-4 была обнаружена у тучных клеток, базофилов, В-лимфоцитов и стромальных клеток костного мозга.

ИЛ-4 представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 15-20 kDa. Преобладание ИЛ-4 в окружении наивных Th0-клеток приводит к их дифференцировке в Th2-клетки и развитию гуморального иммунного ответа. ИЛ-4 усиливает эозинофилию, накопление тучных клеток, индуцирует переключение синтеза IgG1 на IgG4 и IgE, индуцирует выброс гистамина и целого ряда биологически активных молекул тучными клетками и, таким образом, играет важную роль в развитии реакций гиперчувствительности I типа. Количественное определение уровня ИЛ-4 имеет важное значение при оценке иммунного статуса организма [56,74,97].

Инфекционные агенты могут выступать в качестве аллергена, особенно у предрасположенных к этому детей. Также, некоторые острые вирусные инфекции у ребенка могут привести к обострению аллергического заболевания и вызвать прогрессирование болезни. Что касается данных об изменении уровня иммуноглобулина E при вирусных инфекциях у детей, то они немногочисленны, противоречивы и требуют дополнительного изучения.

Прокальцитонин (ПКТ) – это полипептид, состоящий из 116 аминокислот и универсальный биохимический маркер острой фазы воспаления. Преимуществом определения прокальцитонина является то, что его синтез при системном воспалительном ответе достигает высоких уровней раньше, чем другие белки острой фазы. Известно, что прокальцитонин индуцирует выделение провоспалительных цитокинов моноцитами, макрофагами, включая фактор некроза опухоли α и ИЛ-6, которые в свою очередь усиливают экспрессию гена CALC-1 всеми клетками организма, что ведет к

повсеместному продуцированию прокальцитонина. Таким образом, весь организм выступает как эндокринный орган [16,244].

У перенесших корь детей наблюдается транзиторная лимфопения (сокращение количества лимфоцитов в крови) с сокращением количества Т- и В-лимфоцитов. Доля детей, у которых вырабатывается защитный уровень антител после вакцинации против кори, зависит от присутствия ингибиторных материнских антител, иммунологической зрелости реципиента вакцины, а также от дозы и штамма вакцинного вируса.

Таким образом, особенность иммунного статуса больных корью и кореподобными экзантемами на современном этапе продолжает оставаться актуальной и малоизученной проблемой у детей. Также особенности фагоцитарного звена иммунитета у детей на фоне течения кори на сегодняшний день изучены недостаточно. Цитокины как медиаторы воспаления и иммунитета могут иметь клиническое и прогностическое значение при коревой инфекции у детей и подростков. Анализ полученной информации позволит прогнозировать тяжесть и течение кори у детей, что будет способствовать снижению риска возможных осложнений, а также неблагоприятного исхода болезни [35,70,91,165,166,201].

1.4. Лечение и профилактика кори и кореподобных экзантем у детей и подростков

Большое значение в комплексе лечебных мероприятий при кори и кореподобных экзантемах имеют создание хороших санитарно-гигиенических условий и охранительного режима, рациональное питание, повышение защитных сил организма ребенка. Важнейшая задача лечебно-профилактических мероприятий — предупредить вторичное инфицирование и возникновение осложнений. Помещение, в котором находится пациент, должно быть чистым, хорошо проветриваемым. Госпитализировать больных корью следует в боксы или 1–2-местные палаты. Рекомендуется назначение

постельного режима в течение всего периода лихорадки и в первые 2 суток после нормализации температуры тела.

Учитывая наличие катарального синдрома при кори и других кореподобных экзантемах, необходимо строго следить за гигиеническим состоянием пациента: регулярно умывать, несколько раз в день промывать глаза теплой кипяченой водой, слабым раствором калия перманганата или 2,0% раствором натрия гидрокарбоната. Для профилактики стоматита рекомендуется чаще поить больного, полоскать полость рта отварами трав (ромашки, шалфея и др.). Конъюнктивы обрабатывают 3–4 раза в день масляным раствором ретинола ацетата, губы смазывают ланолиновым кремом, облепиховым маслом, маслом шиповника, каротолином. Диета назначается с учетом возраста ребенка, степени тяжести и периода заболевания. В остром периоде болезни показана молочно-растительная пища, механически и химически щадящая, с достаточным содержанием витаминов. Рекомендуется обильное питье: чай с добавлением малины или меда, клюквенный морс, сок шиповника, отвар изюма.

Основу терапии кори и кореподобных вирусных экзантем составляет патогенетическая и симптоматическая терапия. С целью борьбы с синдромом интоксикации назначают обильное питье (при легкой и среднетяжелой форме болезни), энтеродез, энтеросгель, зостерин ультра, внутривенное капельное введение реамберина, 10% раствора глюкозы с аскорбиновой кислотой; глюкокортикоиды и противосудорожные средства (по показаниям при тяжелой форме). Медикаментозную терапию применяют в зависимости от выраженности симптомов болезни, а также от наличия и характера осложнений. В качестве этиотропного лечения при вирусных инфекциях, по некоторым литературным данным рекомендуется применение препаратов человеческого рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ (виферон суппозитории, гриппферон капли, гриппферонспрей, офтальмоферон, виферон-мазь, виферонгель), а также индукторов интерферона (анаферон детский, циклоферон). В тоже время нет

данных, доказывающих наличие специфических противовирусных препаратов к вирусу кори и кореподобных заболеваний [153,213,263,278].

Симптоматическая терапия включает назначение жаропонижающих, отхаркивающих и противокашлевых средств, лечение конъюнктивита. Препаратами выбора для снижения температуры тела являются парацетамол. Для борьбы с кашлем используют ренгалин, бромгексин, микстуру с корнем алтея, пертуссин, коделак фито. При конъюнктивите у детей различного возраста с успехом применяют офтальмоферон; при рините используют местные сосудосуживающие средства (нафтизин, галазолин и др.) [154,172].

Антибиотики при вирусных инфекциях, как правило, не назначают. Детям раннего возраста, часто болеющим, с различными хроническими процессами антибиотики рекомендуют назначать уже при подозрении на осложнение бактериальной природы, а детям старшего возраста — после выявления первых признаков осложнения. Препаратами выбора являются макролиды (рокситромицин, кларитромицин, азитромицин), пенициллины (амоксциллин, амоксициллин-клавуланат), цефалоспорины (цефазолин, цефуроксим, цефотаксим). В течение всего острого периода и в периоде выздоровления показаны поливитамины, витаминно-минеральные комплексы. Десенсибилизирующую терапию проводят по показаниям (супрастин, тавегил, фенкарол) [172].

Лечение приобретенной формы краснухи, как правило, не требует назначения медикаментозной терапии, т.к. течение заболевания легкое, реже краснуха может протекать в среднетяжелой форме болезни. Учитывая отсутствие симптомов интоксикации в большинстве случаев краснухи назначение особого режима не требуется. Диета у больных с краснухой включает те же особенности, что и у больных с другими острыми респираторными вирусными инфекциями. В некоторых случаях медикаментозная терапия больных краснухой включает назначение антигистаминных препаратов. В случае повышения температуры тела выше 38,5°C назначается парацетамол 10-15 мг/кг с интервалом не менее 4 часов, не

более трех дней через рот или per rectum. Антибактериальные препараты при краснухе назначаются в случае развития бактериальных осложнений [106,107,110].

Также в настоящее время не существует эффективного противовирусного препарата для этиотропной терапии ПВИ В-19. В основном используется симптоматическая терапия. При артритах назначаются нестероидные противовоспалительные препараты. При развитии ТАК с тяжелой анемией (уровень гемоглобина ниже 60 г/л) может потребоваться переливание крови. Больным с хронической ПВИ В-19 и анемией помимо поддерживающей трансфузии эритроцитов показано внутривенное введение препаратов иммуноглобулина [63,100,127,128,209].

Лечение большинства больных с ЭВИ проводится в домашних условиях. Пациенты с поражением нервной системы и других органов (сердца, легких, печени, глаза), при наличии сопутствующего иммунодефицита, а также вне зависимости от клиники заболевания в возрасте до 7 лет (во время вспышки ЭВИ) подлежат госпитализации. Терапевтические мероприятия определяются тяжестью интоксикации и выраженностью клинических синдромов и включают этиотропные, иммунокорректирующие, патогенетические и симптоматические средства. В качестве средств этиотропной терапии могут применяться рекомбинантные интерфероны (в зависимости от возраста такие как: α -интерферон, виферон, реаферон, интрон А), в тяжелых случаях в сочетании с индукторами интерферона (анаферон детский, амиксин, циклоферон), курс лечения 7–10 дней. При миалгическом синдроме – НПВС (ибупрофен, диклофенак (взрослым) и др.) в возрастных дозах в течение 5-7 дней. Применение антибиотиков при ЭВИ нецелесообразно и возможно лишь при развитии бактериальных осложнений (пневмония, бронхит др.). Лечение ЭВ-менингита проводится с соблюдением следующих принципов, направленных на предупреждение или ограничение формирования необратимых церебральных расстройств: охранительный режим; уменьшение внутричерепного давления (дегидратационная терапия в течение 3-4 недель); улучшение кровоснабжения

мозга (трентал, кавинтон); нормализация метаболических процессов в мозге (пантогам, энцефабол, пикамилон, ноотропил). При необходимости назначается дезинтоксикационная и симптоматическая терапия. При наличии очаговой симптоматики применяют глиатилин в сочетании с актовегином, нейровитаминами. В качестве патогенетической терапии при ЭВ-менингите широко используют энергетические препараты (неотон, АТФ, элькар, карнитин). В тяжелых случаях при осложнении менингита или энцефалита отеком головного мозга больной переводится на ИВЛ, назначается 20,0% маннитол, гормональная терапия, целесообразно применение сосудистых препаратов (актовегин, кавинтон, трентал). Прогноз ЭВИ в целом благоприятный при неосложненном течении заболевания, выписка пациентов определяется клинической формой и тяжестью заболевания [107,110,153].

Сыпь у ребенка при ОРВИ обычно проходит сама и не требует лечения. Если реакция сильная, необходимо назначить антигистаминные препараты. Использовать мази при высыпаниях не рекомендуется. Любые спиртовые растворы и мази будут только дополнительной нагрузкой для иммунной системы, могут усилить проявления аллергии. Маме нужно следить, чтобы ребенок не задевал и не расчесывал пораженные участки. Если это случилось, кожу необходимо обработать легким антисептиком для профилактики воспаления. Интересно, что согласно данным ряда исследований [107,110] при ОРВИ уровень гистамина, высвобождаемого тканевыми базофилами, повышается практически до значений, характерных для аллергических реакций. Поэтому вполне логично, что антигистаминные средства часто входят в состав комбинированных препаратов для симптоматического лечения ОРВИ.

Инфекционные заболевания занимают одно из ведущих мест в патологии детского возраста, особенно такие серьезные, как корь и краснуха. В связи с тем, что основная защита от возникновения инфекционных заболеваний – это иммунопрофилактика, существуют различные вакцины, которые включены в Национальный календарь профилактических прививок [205,222,235,240]. Вакциноуправляемые инфекции, в том числе корь и краснуха – это инфекции,

при которых вакцинация предупреждает смертность, инвалидизацию, а при массовой иммунизации уменьшает циркуляцию возбудителя и даже приводит к его элиминации [145,168,185].

Основными принципами ликвидации кори являются: достижение и поддержание высокого (95,0–98,0%) уровня охвата населения прививками живой коревой вакциной, поэтому в Кыргызской Республике проводились национальные дни иммунизации в два этапа: охват детей старше 10 лет и лиц молодого возраста, затем от 1 года до 10 лет [203,204,218,226]. Эта мера была необходима из-за снижения вакцинации не столько по медицинским отводам, сколько по «лжерелигиозным» убеждениям родителей, которые вовлечены в период социально-экономического кризиса страны в различные религиозные течения [116,117,137,144,145,230].

Меры, которые в настоящее время доступны для профилактики парвовирусной инфекции В-19, неспецифичны и направлены на прерывание передачи инфекции в детских коллективах: должная гигиена рук, ношение масок, формирование правильных гигиенических навыков у ребенка и т.п. Не менее важно это и для лиц с нарушенной иммунной системой, анемией и для беременных женщин. Контроль распространения ПВИ В-19 в стационаре показал, что хорошая гигиеническая практика медицинского персонала может значительно снизить риск заражения инфекцией. Рекомендуется изоляция иммунодефицитных пациентов с ТАК в течение 7 дней с момента развития криза. Лица с нормальной иммунной системой, вероятно, не являются заразными после возникновения В-19-ассоциированной сыпи, артралгии или артрита [228]. Изучение предложенных вакцин против парвовируса В-19 в настоящее время приостановлено из-за связанных с ними побочных эффектов. Женщин, у которых диагностирована острая инфекция в первой половине беременности, следует, тем не менее, предупредить о риске потери плода и необходимости еженедельно проводить УЗИ в течение 2 месяцев, а при подозрении на тяжелую анемию необходим мониторинг и оценка гематокрита плода [176,191,196]. Возможность ПВИ должна быть заподозрена у

иммунокомпетентных пациентов с лихорадочными заболеваниями, сопровождающимися характерной сыпью, артропатией и/или апластическим кризом и ретикулоцитопенической анемией у пациентов с иммунодефицитами [173,190,192,195].

Методы специфической профилактики ЭВИ также не разработаны как из-за особенностей их эпидемиологии, так и из-за большого количества серотипов [227]. Профилактика инфекции базируется на общих противоэпидемических мероприятиях, проводимых при воздушно-капельных инфекциях. Ведущим при этом является распространение инфекции, на выявление источника возбудителя инфекции, в частности пищевых продуктов или питьевой воды, которые бы могли явиться факторами передачи энтеровируса, а также на определении круга лиц, подвергшихся риску заражения. Ранняя изоляция особенно важна в детских организованных коллективах. Длительность карантинных мероприятий в очаге с отсутствием нейро- и органических поражений составляет 10 суток, в очаге с их наличием – 20 дней. Дезинфекционные мероприятия в очагах проводятся по общим принципам, разработанным для инфекционных заболеваний с фекально-оральным механизмом передачи вирусной этиологии.

Таким образом, своевременно начатое адекватное лечение позволяет предотвратить развитие тяжелых осложнений и неблагоприятные исходы у детей и подростков с корью и кореподобными экзантемами. Для достижения поставленной цели необходимо четко определить основные клинико-эпидемиологические и лабораторные критерии диагностики данных заболеваний, разработать четкий алгоритм действия при проведении дифференциальной диагностики и сформулировать показания для проведения госпитализации тяжелых больных. Данный алгоритм действий позволит конкретизировать последовательность проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий, что исключит возможность дальнейшего распространения высококонтагиозных вирусных инфекционных заболеваний [148].

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. Все больные находились под наблюдением в профильных отделениях. Набор материала проводился методом сплошной выборки.

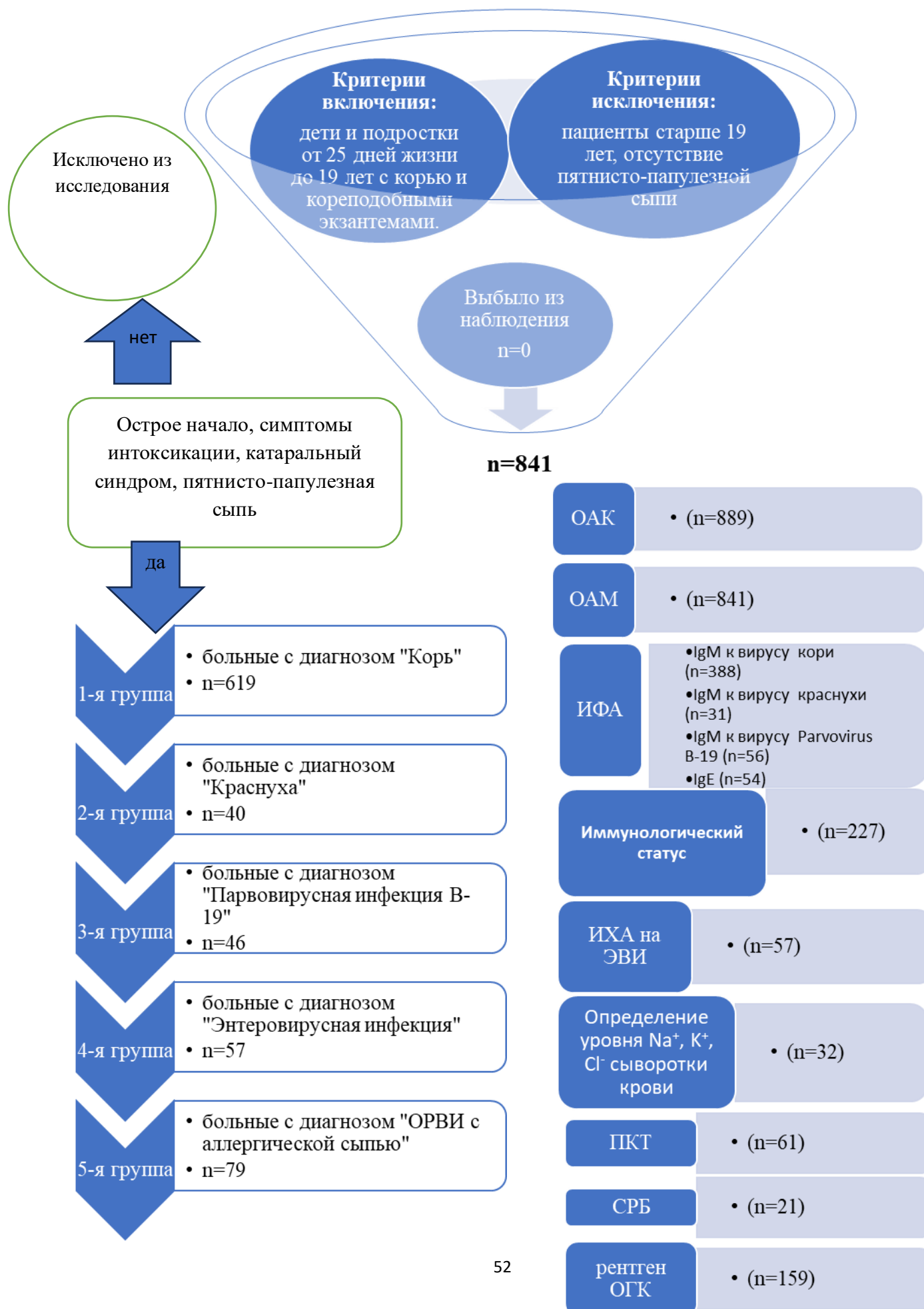
Из общего числа наблюдаемых больных с корью и кореподобными экзантемами (n=841) дети до 10 лет составили – 765 (90,06%), подростки в возрасте от 10 до 19 лет (согласно классификации ВОЗ) – 76 (9,04%). Из них дети до 1 года жизни - 382 (45,4%) случая. По половому признаку девочки составили 372 (44,2%), а мальчики – 469 (55,8%), городские жители преобладали 617 (73,5%) по сравнению с сельскими жителями 224 (26,6%) из общего числа больных (n=841).

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%).

Дизайн исследования



Общеклинические методы исследования включали подробный анализ акушерского анамнеза матери, анамнеза жизни и болезни больных с кореподобными экзантемами. Большое внимание было уделено сбору эпидемиологического анамнеза, который играл важную роль в диагностике заболевания. Проводилось изучение клинических проявлений заболевания и неотложных синдромов в динамике с использованием общепринятых методик.

Для сбора необходимых данных была разработана анкета, которая заполнялась при работе с пациентом и его родителями. Анкета включала основные паспортные данные больного, анамнез жизни, подробный анамнез заболевания и эпидемиологический анамнез. Следующий раздел подробно описывал динамику клинических симптомов, включая жалобы со стороны ребенка или его родителей (в зависимости от возраста пациента), объективные данные. Также в анкете был включен раздел лабораторного и инструментального исследования пациента и план проведенной в стационаре терапии. Основным критерием отбора наблюдаемых пациентов был случай «подозрительный на корь», т.е. острое начало болезни, наличие интоксикации, катаральных явлений и пятнисто-папулезных высыпаний на коже.

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.

У всех больных исследовался общий анализ крови и мочи в динамике течения болезни.

Биохимические исследования сыворотки крови проводили для определения электролитного состава сыворотки крови, уровня общего белка, коагулограммы. Исследования проводились при поступлении в стационар на пике выраженности симптомов интоксикации. За нормальный уровень электролитов сыворотки крови было принято считать: $\text{Na}^+=135,0-155,0$ ммоль/л, $\text{K}^+=4,15-5,76$ ммоль/л, $\text{Cl}^-=95,0-110,0$ ммоль/л, $\text{Ca}^{2+}=2,2-2,5$ ммоль/л (табл. 2.1).

Таблица 2.1 - Методы и объем лабораторных и инструментальных исследований

№	Методы лабораторного и инструментального исследования	Количество обследованных	Количество исследований
1.	Общий анализ крови	817	889
2.	Общий анализ мочи	841	841
3.	Серологические методы исследования (ИФА): IgM к вирусу кори IgM к вирусу краснухи IgM к вирусу ParvovirusB-19 IgE	388 31 56 54	388 31 56 54
4.	Иммунологический статус: метод моноклональных антител в люминесцентной микроскопии CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD4/CD8 интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО) исследование фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови (ФП, ФЧ, ИФИ)	72 21 72	103 21 103
5.	Метод иммунохроматографического анализа кала (ИХА) на энтеровирус	57	57
6.	Определение уровня Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ сыворотки крови	24	32
7.	Определение уровня Mg сыворотки крови	23	27
8.	Определение уровня Ca ²⁺ сыворотки крови	35	45
9.	Определение протромбинового индекса	37	41
10.	Определение фибриногена	10	13
11.	Общий белок крови	38	47
12.	С-реактивный белок (СРБ)	21	21
13.	Прокальцитонин (ПКТ)	45	61
14.	Определение уровня мочевины, остаточного азота, креатинина	45	58
15.	Определение уровня сахара в крови	41	56
16.	Определение уровня билирубина и его фракций в крови, АСТ, АЛТ	27	27
17.	Определение амилазы крови	4	4
18.	УЗИ внутренних органов	69	69
19.	Рентгенография органов грудной клетки	159	159

Определение электролитного состава сыворотки крови (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) проводилось на автоматическом агрегате – анализаторе AVL 988/3 с микропроцессорным управлением, который производит замеры, исчисления значений, калибровки, величины электродного напряжения. Все измеряемые и исчисляемые параметры выводились на буквенно-цифровом дисплее. Встроенный термопринтер позволял получать распечатки данных, сводок и другой информации. Определение общего белка сыворотки крови и показателей коагулограммы проводилось по общепринятой методике.

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

Иммуноферментный анализ (ИФА) — это метод лабораторной диагностики, основанный на реакции «антиген-антитело».

Обследование больных методом ИФА для определения уровня IgM к вирусу кори, краснухи проводилось на базе лаборатории ДПЗиГСЭН. Для лабораторного подтверждения кори и краснухи по рекомендации ВОЗ забор материала для ИФА исследования должен производиться от 5-го до 28-го дня болезни, а для проведения ПЦР отбор проб клинического материала (моча, носоглоточные смывы, ликвор) для исследований проводился на 1–3 день с момента появления высыпаний у больного.

Подготовка к ИФА исследованию: исследование проводится утром натощак; с последнего приема пищи должно пройти не менее 8 часов; не рекомендуется сдавать кровь на серологию после флюорографии, рентгена, физиотерапевтических процедур. Тип биоматериала: венозная кровь, сроки выполнения: 3-4 дня.

Применение аппарата для центрифугирования, работающего на 1.000 оборотов в минуту. Он требуется для разделения венозной крови на 2 фазы. Первая оказывается снизу пробирки, там сосредоточены все форменные элементы и остальные крупные вещества. Наверху располагается жидкая,

полупрозрачная, слегка желтоватая плазма. Она содержит мелкие компоненты, в том числе антитела, которые выявляют в процессе исследования.

Выделяют следующие этапы исследования:

1. Перемещение 1 мл плазмы в лабораторный планшет. Для этого используют специальный шприц, которым отбирают требующуюся дозу. На дне каждой лунки расположен конъюгат, в котором сосредоточены меченые антигены. Когда они входят во взаимосвязь с антителами против кори, формируются специальные комплексы, которые требуется подсчитать.
2. Перемещение планшета в аппарат для инкубации. Немного повышенная температура приводит к мгновенному образованию иммунных комплексов, состоящих из антигена и антитела. Для этого достаточно нескольких минут.
3. Подсчет сформировавшихся комплексов в фотоколориметре. Прибор испускает световые волны, которые останавливаются на меченых иммунных комплексах. Благодаря определенному световому диапазону происходит подсчет только заданных параметров. В отличие от остальных лабораторных методов, подсчет проводит само оборудование. Фотоколориметр выдает бланк, на котором распечатан точный титр искомых антител.

Положительный результат на АТ к кори Ig M говорит о том, что человек болен корью и заболевание находится в острой фазе. Если антитела данного класса не обнаружены, диагноз кори не подтверждается. Возможно, человек перенес заболевание ранее и у него сформировался иммунитет.

Исследование крови методом ИФА IgM к парвовирусной инфекции В-19 проводилось в лаборатории научно-исследовательского института молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики в г. Бишкек. Для определения антител IgM к иммуноглобулинам человека с Parvovirus В-19 были впервые внедрены в работу РКИБ и использованы тест-системы фирмы Вектор Бест, Россия.

Методика проведения теста включала следующие этапы анализа: по 100 мкл разбавленных проб или готовых к употреблению контролей ввести

пипеткой в соответствующие лунки титровальных стрипов, одну лунку необходимо оставить для холостого значения; инкубация образцов 60 минут (+/- 5 мин.) при 37°C (+/-1°C) во влажной камере; по истечении времени инкубации, лунки промойте (в промывателе или вручную); 100 мкл готового к употреблению IgM конъюгата ввести в соответствующие лунки (кроме холостого значения субстрата). Инкубация конъюгата 30 минут (+/-1 мин.) при 37°C (+/-1°C) во влажной камере. По истечении времени инкубации промойте лунки. В течение 60 мин. при 405 нм к холостому значению субстрата, эталонная длина волны в пределах 620-690 нм (например, 650 нм).

За период времени с декабря 2017 года по декабрь 2018 года (начало эпидемии в Кыргызстане, связанное с 2-мя завозными случаями кори из РФ г. Москва), лабораторией ДПЗиГСЭН для уточнения происхождения вируса кори методом генотипирования были отправлены 60 образцов крови, мазка из ротовой полости и мочи больных корью в институте Габричевского (г. Москва), из которых в 16 - был выявлен генотип В3 (генетическая линия MVs/Dublin.IRL/8.16), который активно циркулировал в г. Москве с июня 2017 года. В связи с чем данный подъем заболеваемости корью в КР в отчетах для ВОЗ был заявлен, как штамм В3. Забор материала осуществлялся на специальные транспортные среды, брали мазок со слизистых оболочек щек, небных дужек и небных миндалин (предварительно необходимо было прополоскать рот или дать ребенку выпить воды). Для транспортировки материала было необходимо соблюдение температурного режима (если температура внутри контейнера +4°C, транспортировка возможна только в течение 72 часов; более 72 часов – требовалась заморозка до -20°C). Моча транспортировалась в стерильном контейнере, также при температуре не более +4°C.

Исследование иммунного статуса также 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). Рассчитывался иммунорегуляторный индекс CD4/CD8. Циркулирующие иммунные комплексы определяли методом преципитации 3,5% полиэтиленгликолем 6000 (-Sigma, США) с последующим измерением оптической плотности с помощью спектрофотометрии.

Было проведено исследование фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови (метод Соколова В. В., Ренделя Э. И., 1983г). Лейковзвесь для постановки фагоцитарной активности лейкоцитов и нитросинеготетразолиевого теста выделяли по стандартной методике из гепаринизированной крови (10-20 ед/мл) осаждением эритроцитов при 37⁰С в течение 30-40 минут 10% раствором желатина при добавлении его в соотношении 1:10. Надосадок трижды обрабатывали 0,83% раствором хлористого аммония для лизирования эритроцитов, затем лейкозвесь трижды отмывали средой 199 (Фрейдлин И. С., 1986). Далее клетки ресуспендировали в среде 199, подсчитывали и доводили концентрацию до 5x10 в мл.

Фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов исследовали в тесте с монодисперсными частицами латекса. К 0,1 мл лейкозвеси добавляли 0,2 мл монодисперсных частиц латекса в концентрации 5x10/мл, перемешивали и помещали в термостат на 30 минут при температуре 37⁰С. После инкубации трижды взвесь отмывали средой 199 и готовили препараты, которые окрашивали по Романовскому-Гимзе. В препаратах подсчитывали удельное и абсолютное содержание фагоцитирующих клеток – моноцитов и нейтрофилов отдельно (фагоцитарный показатель – ФП), среднее количество частиц латекса, захваченных одним фагоцитом (фагоцитарное число – ФЧ), интегральный фагоцитарный индекс (ИФИ) (Фрейдлин И.С., 1986), который рассчитывали по формуле:

$$\text{ИФИ} = \text{ФП} \times \text{ФЧ} / 100,$$

где ИФИ – интегральный фагоцитарный индекс,

ФП – фагоцитарный показатель в %,

ФЧ – фагоцитарное число.

Также был использован тест восстановления нитросинеготетразолия (НСТ-тест) (Park В. Н., Fikrig S. M., Smithwick E. M., 1969). Принцип нитросинеготетразолиевого теста основан на поглощении из среды фагоцитирующими клетками растворенного бесцветного нитросинеготетразолия (НСТ) и восстановлении его под влиянием супероксид-аниона в нерастворимый темно-синий диформази́н. Активность восстановления НСТ отражает состояние бактерицидных пероксидазных систем клетки и коррелирует с образованием супероксидных радикалов (Земсков В. М., 1975; Ваксман М. Е., Маянский А. Н., 1977; Чесноков В. А., Воскресенский А. М., Свиридов Л. П., 1985). НСТ-тест интегрально характеризует кислородзависимые антиинфекционные системы фагоцита.

Для постановки НСТ-теста к 0,1 мл лейкозвеси добавляли 0,1 мл 0,2% нитросинеготетразолия (“Reanal” ВНР). Смесь инкубировали в водяной бане при температуре 37⁰С в течение 15 минут. Затем клетки отмывали трижды средой 199 и готовили мазки. Полученные препараты фиксировали метанолом, окрашивали 2,0% водным раствором метилового зеленого. Учет реакции включал в себя подсчет относительного и абсолютного количества диформазан положительных клеток – моноцитов и нейтрофилов, расчет среднего цитохимического коэффициента (СЦК) реакции (Корчагина А. М., 1985). Для определения СЦК при учете реакции отмечали диформазан отрицательные клетки (0-степень активности), клетки с единичными гранулами диформазана или с площадью, окрашенной до 25,0-30,0% (1-степень активности), клетки, цитоплазма которых на 30,0-70,0% окрашена диформазаном (2-степень активности), клетки, у которых более 70,0% цитоплазмы содержит гранулы диформазана (3-степень активности). В каждом препарате подсчитывали 100

нейтрофилов и 100 моноцитов. Средний цитохимический коэффициент рассчитывали по формуле:

$$\text{СЦК} = \text{Оха} + 1\text{хб} + 2\text{хв} + 3\text{хг} / 100,$$

где 0,1,2,3 – степень активности восстановления диформаза, а,

б, в, г – количество клеток каждой степени активности соответственно.

Также было проведено количественное иммуноферментное определение иммуноглобулина Е (ИФА-IgE-анализ) в крови больных кореподобными экзантемами, осложненными синдромом обезвоживания, проводилось у 54 пациентов. Забор крови осуществлялся при поступлении больного в стационар (РКИБ) на пике заболевания. В норме IgE в сыворотке крови у детей до 5 лет содержится в количестве до 20 МЕ/мл.

Для определения IgE исследованию подвергалась венозная кровь больного. Допускалось использование проб, содержащих антикоагулянты (гепарин, цитрат натрия, оксалат натрия, трилон Б). Анализировали не менее 40 мкл свежеприготовленных проб. Если анализ не проводился в течение 12 часов после взятия крови, пробы хранились в течение 2-х суток при температуре 4–10°C. Для длительного хранения пробы замораживались и хранились при температуре минус 10–20°C, в этом случае перед исследованием их размораживали и перемешивали встряхиванием или на шейкере. Набор реагентов позволял провести “сэндвич”- вариант твердофазного ИФА на основе моноклональных антител. Исследуемые и контрольные пробы вносили в лунки планшета для ИФА (иммуносорбент), в которые затем добавляли конъюгат (Кон) моноклональных антител против IgE с пероксидазой хрена. Количество связавшегося Кон выявляли после отмывания планшета с помощью субстратного раствора, содержащего ОФД и перекись водорода, интенсивность окрашивания которого пропорциональна уровню IgE в пробах материала. Изменение окраски регистрировали спектрофотометрически.

Для проб с предполагаемым уровнем IgE более 500 МЕ/мл, разведенных в 5 или 10 раз, полученное значение концентрации IgE умножали на фактор разведения (5 или 10 соответственно). Для проб с предполагаемой

концентрацией IgE менее 20 МЕ/мл, внесенных по 50 мкл, полученное значение уровня IgE делили на фактор концентрирования 2,5.

Содержание цитокинов ФНО, ИЛ-6, ИЛ-4 в крови определяли с помощью планшетного фотометр-анализатора «Huma Reader HS» (Human Gm BN) иммуноферментным методом (ИФА). Была использована тест-система ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Исследования проводились с помощью фильтра при длине волны 450нм. Полученные величины выражались в пг/мл.

В процессе исследования иммунного статуса детей и подростков, больных корью было проведено иммуноферментное определение концентрации интерлейкина- 4, 6 и фактора некроза опухоли (ФНО).

Метод количественного определения человеческого ИЛ-4,6 в биологических жидкостях человека и культуральных средах основан на твердофазном «сэндвич» – варианте иммуноферментного анализа. Специфическими реагентами набора являются моноклональные антитела к ИЛ-4,6 сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета.

На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах ИЛ-4,6 связывается с иммобилизованными антителами. Не связавшийся материал удаляется отмывкой. Связавшийся ИЛ-4,6 взаимодействует при инкубации с конъюгатом №1 (антитела к ИЛ-4,6 человека с биотином). Не связавшийся конъюгат №1 удаляется отмывкой. На третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). После третьей отмывки количество связавшегося конъюгата №2 определяют цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливают добавлением стоп-реагента и измеряют оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна количеству содержащегося в образце ИЛ-4,6.

Набор реагентов рассчитан на проведение 96 анализов, включая контроли. Для исследования небольших партий проб (от 1 исследуемой пробы до 89) предусмотрено проведение 6 независимых постановок ИФА. Диапазон измеряемых концентраций 0–100 пг/мл, чувствительность анализа – 0,4 пг/мл.

В качестве исследуемых образцов использовали сыворотку, плазму крови. Для определения концентрации ИЛ-4,6 возможно использование образцов как свежеприготовленных, так и хранившихся не более 3 мес. при температуре не выше минус 16°C. Допускается хранение до 1 года при температуре не выше минус 40°C. Перед постановкой анализа исследуемые образцы должны быть извлечены из холодильника и прогреты при температуре 18–25°C в течение 30 мин. Замороженные образцы должны быть быстро разморожены и обязательно тщательно перемешаны до однородной консистенции.

Иммуноферментное определение концентрации фактора некроза опухолей-альфа в сыворотке крови (альфа-ФНО) проводилось «сэндвич» методом, основанном на варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к ФНО-альфа.

На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах альфа-ФНО связывается с иммобилизованными антителами. Не связавшийся материал удаляется отмывкой. Связавшийся альфа-ФНО взаимодействует при инкубации с конъюгатом №1 (антитела к альфа-ФНО человека с биотином). Не связавшийся конъюгат №1 удаляется отмывкой. На третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). После третьей отмывки количество связавшегося конъюгата № 2 определяют цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина.

Реакцию останавливают добавлением раствора стоп-реагента и измеряют оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм.

Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна концентрации содержащегося в образце альфа-ФНО.

Набор реагентов рассчитан на проведение 96 анализов, включая контроли. Для исследования небольших партий проб (от 1 исследуемой пробы до 89) предусмотрено проведение 6 независимых постановок ИФА. Комплектуется всеми необходимыми реагентами для проведения ИФА.

С целью этиологического подтверждения диагноза энтеровирусной инфекции у детей и подростков в работу РКИБ был внедрен иммунохроматографический (ИХА) «Cer Test Enterovirus» экспресс-метод исследования, который представляет собой иммунохроматографический анализ для качественного выявления энтеровируса в кале пациентов с клиникой энтеровирусной экзантемы (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 - Иммунохроматографический (ИХА) «Cer Test Enterovirus»

Анализируемый образец жидкого биологического материала абсорбируется поглощающим участком тест-полоски.

При наличии в образце вируса он вступает в реакцию с нанесенными на стартовую зону специфическими моноклональными антителами против вируса, меченными окрашенными частицами, и продолжает движение с током жидкости. В аналитической зоне тест-полоски происходит взаимодействие со специфическими моноклональными антителами, иммобилизованными на поверхности мембраны, с образованием окрашенного иммунного комплекса. В контрольной зоне тест-полоски специфический окрашенный иммунный комплекс образуется независимо от наличия в тестируемом биологическом материале вируса (рисунок 2.2).

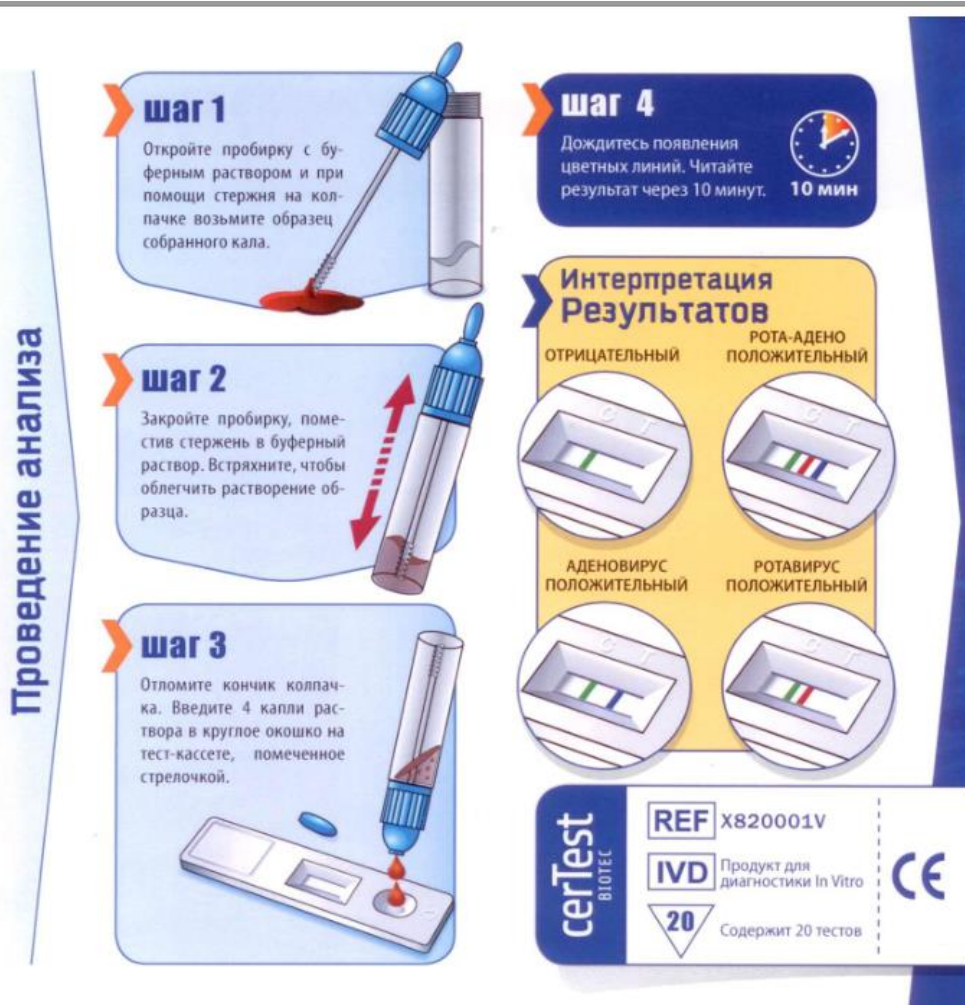


Рисунок 2.2 - Метод проведения ИХА

В том случае, если в анализируемом образце присутствует вирус, на тест-полоске образуются две параллельные окрашенные линии (красная

аналитическая, обозначенная буквой Т, и зеленая контрольная, обозначенная буквой С), что указывает на положительный результат анализа (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 - Оценка результата ИХА теста

В случае отсутствия в анализируемом образце вируса на тест-полоске образуется одна зеленая контрольная линия (С), что указывает на отрицательный результат анализа.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью компьютерной программы SPSS 20 «Statistical Package for the Social Sciences» - «статистический пакет для социальных наук». SPSS – универсальная система статистического анализа и управления данными. С июля 2009 г. пакет сопровождается фирмой IBM (International Business Machines) под именем IBM SPSS Statistics. В 2013 г. вышла очередная версия пакета – IBM SPSS Statistics 22, работающей под управлением различных операционных систем Windows, MacOSX, Linux.

Этапы аналитического процесса, реализуемого в SPSS: планирование; сбор данных; обеспечение доступа к данным; подготовка данных к анализу; выполнение анализа; формирование отчетов; представление и распространение результатов.

Основные блоки SPSS:

Редактор данных – гибкая система, внешне похожая на электронную таблицу, для определения, ввода, редактирования и просмотра данных.

Средство просмотра – упрощает просмотр результатов, позволяя показывать и скрывать отдельные элементы вывода, изменять порядок вывода результатов, перемещать готовые к презентации таблицы и диаграммы в другие приложения и получать их из приложений.

Многомерные мобильные таблицы – служат для отображения результатов анализа. Можно исследовать таблицы, перемещая строки, столбцы и слои и, таким образом, выявлять важные моменты, которые могут потеряться в стандартных отчетах. Также можно сравнивать группы, расщепляя таблицы так, чтобы каждый раз выводилась только одна группа.

Высококачественная графика – средство формирования полноцветных диаграмм с высоким разрешением: круговые и линейчатые диаграммы, гистограммы, диаграммы рассеяния, объемные диаграммы и многие другие.

Доступ к базам данных – конструктор чтения баз данных, позволяющий загрузить данные из любого источника с помощью нескольких нажатий кнопки мыши.

Преобразование данных – средство преобразования данных, помогает готовить данные к анализу. Можно с легкостью выделять подмножества в данных, объединять категории, добавлять, агрегировать, сливать, расщеплять и транспонировать файлы, а также проводить другие преобразования.

Структура пакета включает в себя команды определения данных, преобразования данных, команды выбора объектов. В нем реализованы следующие методы статистической обработки информации:

- суммарные статистики по отдельным переменным;
- частоты, суммарные статистики и графики для произвольного числа переменных;
- построение N-мерных таблиц сопряженности и получение мер связи; средние, стандартные отклонения и суммы по группам;

- дисперсионный анализ и множественные сравнения;
- корреляционный анализ; дискриминантный анализ; однофакторный дисперсионный анализ;
- общая линейная модель дисперсионного анализа (GLM);
- факторный анализ;
- кластерный анализ;
- иерархический кластерный анализ;
- иерархический лог-линейный анализ;
- многомерный дисперсионный анализ; непараметрические тесты; множественная регрессия;
- методы оптимального шкалирования и т.д.

Частотный анализ позволяет определить: частоту каждого из вариантов ответа на вопрос из теста; процентную частоту ответа к общему количеству респондентов (доля правильных ответов на данный вопрос, взятая в процентах от общего количества ответов); допустимое процентное значение (отсутствующие значения исключаются); накопленные процентные значения (это сумма процентов допустимых значений).

В SPSS имеется большое количество разнообразных процедур, при помощи которых можно произвести анализ связи между двумя переменными. Связь между переменными, относящимися к номинальной шкале или к порядковой шкале с не очень большим количеством категорий, лучше всего представить в форме таблиц сопряженности. Для этой цели в SPSS реализован тест хи-квадрат, по которому проверяется, есть ли значимое различие между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами. Кроме того, существует возможность расчета различных мер связанности.

Статистическая обработка материалов исследования включала определение относительных и средних величин, корреляционный (по методу Пирсона) и регрессионный анализ. Достоверность разницы относительных показателей и средних величин определялась путем вычисления критериев Стьюдента: “t” – достоверности и “P” – вероятности безошибочного прогноза,

на уровне $P < 0,05$ (т.е. 95,0%); $P < 0,001$. Разность показателей (средних величин) при $P > 0,05$ считалась недостоверной.

Корреляционный анализ проводился путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона, его достоверность определялась путем вычисления ошибки коэффициента корреляции. Достоверным коэффициент корреляции считался тогда, когда величина его превышала свою ошибку не менее, чем в три раза.

Также проводилось вычисление показателя относительного риска на фоне регрессионного анализа. В медицинской статистике, как правило, изучаются изменения риска наступления исхода в зависимости от какого-либо фактора. Относительный риск применяется при проспективных исследованиях, когда исследуемые группы формируются по признаку наличия или отсутствия фактора риска.

Для расчета относительного риска необходимо построить четырехпольную таблицу сопряженности, исходя из количества исследуемых, имеющих определенные факторные значения.

	Исход есть (1)	Исхода нет (0)	Всего
Фактор риска есть (1)	A	B	A + B
Фактор риска отсутствует (0)	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	A+B+C+D

Рассчитать значение относительного риска можно по следующей формуле:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \cdot (C + D)}{C \cdot (A + B)},$$

где A, B, C, D – количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности.

Если ОР равен 1, можно сделать вывод, что исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода; при значениях более 1 делается вывод о том, что фактор повышает частоту исходов; при значениях менее 1 – о снижении вероятности исхода при воздействии фактора.

Для улучшения восприятия результатов проведенного анализа исследования, информация была предоставлена в виде рисунков и диаграмм, таблиц и схем.

Таким образом, при изучении больных с корью и кореподобными вирусными экзантемами использовали общеклинические и биохимические методы лабораторного исследования. Для расшифровки этиологической структуры кореподобных заболеваний применяли современные методы: ИФА и ИХА. При этом, необходимо отметить, что предпочтительным методом выбора является ИФА, т.к. можно исследовать материал в широком диапазоне сроков болезни, доступность и большая достоверность результатов исследования.

Исследование иммунного статуса включало определение популяций лимфоцитов методом моноклональных антител в люминесцентной микроскопии; количественное иммуноферментное определение иммуноглобулина Е (ИФА-IgE-анализ); фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов исследовали в тесте с монодисперсными частицами латекса; иммуноферментное определение концентрации ИЛ-4, ИЛ-6 и альфа-ФНО (фактора некроза опухолей-альфа) в сыворотке крови.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью компьютерной программы SPSS 20. 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 экзантем у детей и подростков

Под нашим наблюдением в стационаре находился 841 пациент с корью и кореподобными вирусными экзантемами в возрасте от 25 дней жизни до 19 лет, которые были госпитализированы в Республиканскую клиническую инфекционную больницу в период с 2014 по 2022гг. Число больных корью и кореподобными экзантемами в разные годы напрямую зависело от заболеваемости в этот период в Кыргызстане.

Анализируя сезонность кори и всех кореподобных экзантем у детей и подростков, можно констатировать, что инфекционные заболевания, сопровождающиеся экзантемой, встречались в Кыргызстане круглый год. В то же время некоторый рост заболеваемости выявлен в зимне-весенние месяцы (рисунок 3.1.1).

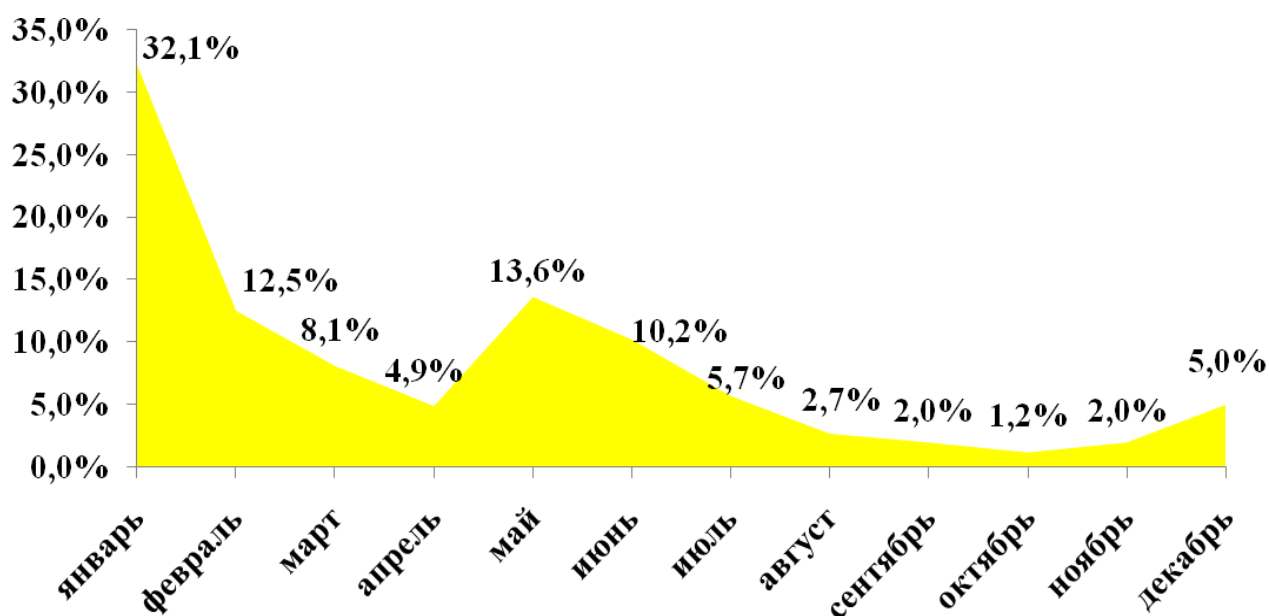


Рисунок 3.1.1 - Сезонность кори и кореподобных экзантем у детей и подростков, находившихся на стационарном лечении в РКИБ, 2014-2022гг, n=841

Возрастная структура (рисунок 3.1.2) всех пациентов была представлена детьми до 1 года - 382 (45,4%) и старше года - 459 (54,6%).

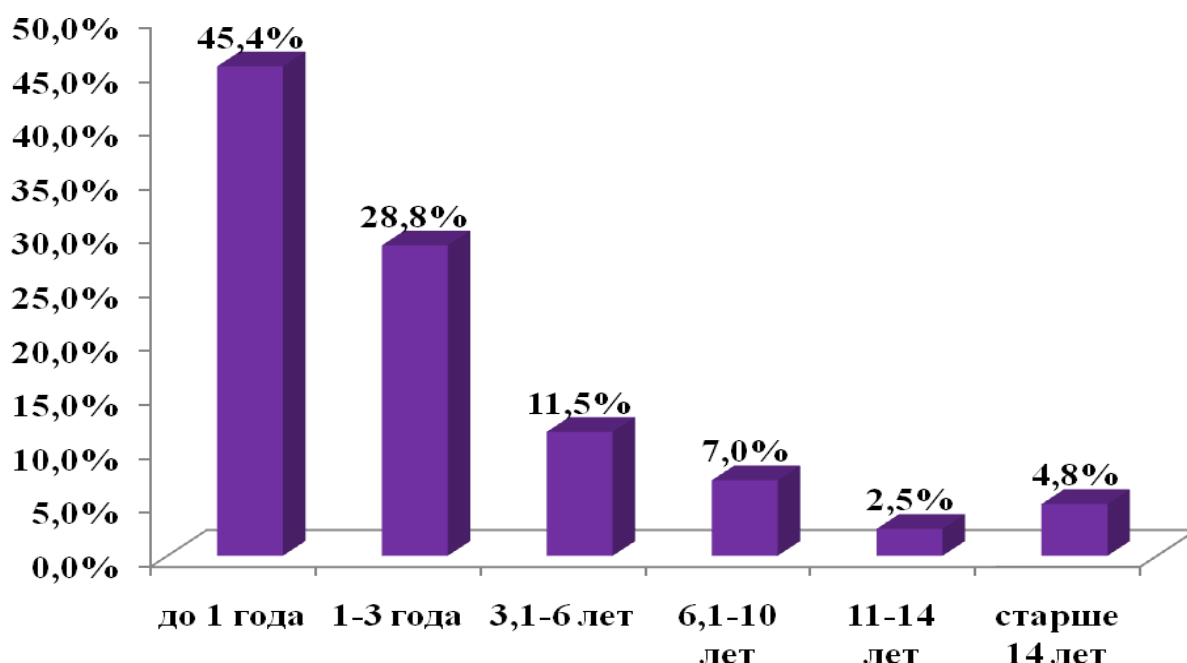


Рисунок 3.1.2 - Возрастная структура пациентов, больных корью и кореподобными экзантемами

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.

Среди детей в возрасте до 1 года жизни корь и кореподобные экзантемы чаще (62,3%) встречались в возрасте старше 6 месяцев жизни (рисунок 3.1.3). Это было обусловлено сроками циркуляции материнских антител в организме ребенка, полученных трансплацентарным путем от матери к ребенку.

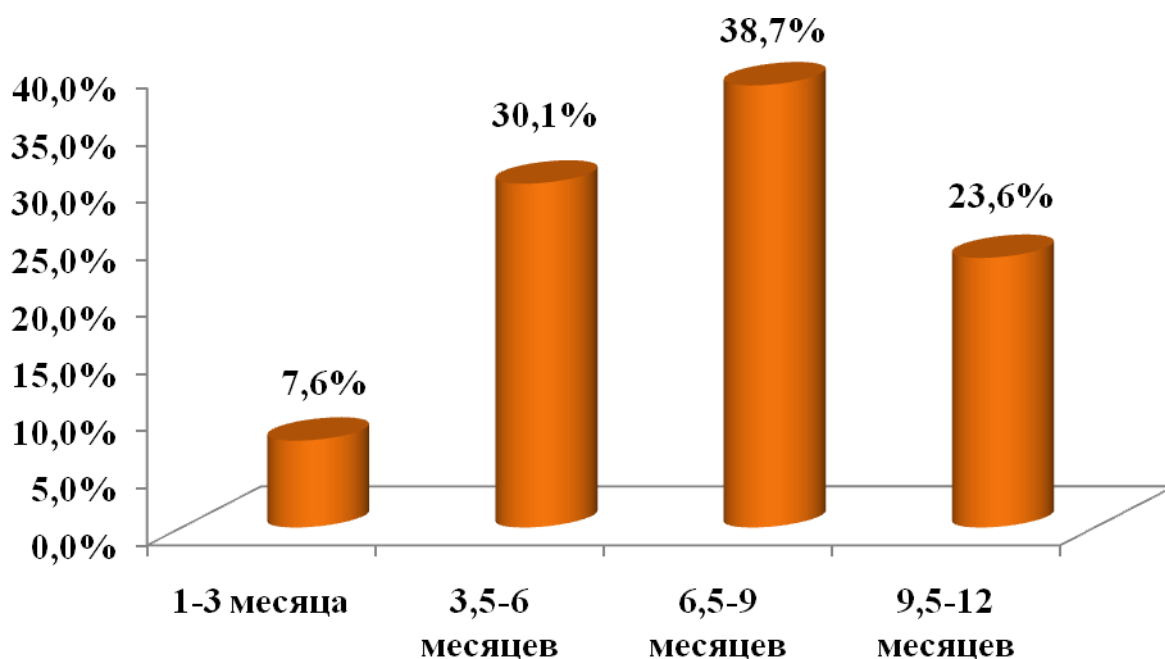


Рисунок 3.1.3 - Возрастная структура детей до 1 года жизни, больных корью и кореподобными экзантемами

В большинстве случаев инфекционных заболеваний трансплацентарный иммунитет сохраняется до 6-9 месяцев после рождения, именно с этого возраста риск заболеть вирусными и бактериальными инфекциями значительно возрастает. Особых различий по полу среди наблюдаемых нами пациентов не наблюдалось (мальчики составили 55,8%, девочки – 44,2%).

При рассмотрении эпидемиологической распространенности кореподобных экзантем в зависимости от места жительства пациентов было установлено, что большую часть (73,4%) составили городские жители, что было связано с большей скученностью населения и высоким риском контакта с инфекционным больным (рисунок 3.1.4).

При сборе эпидемиологического анамнеза установить контакт с инфекционными больными удалось лишь в 40,4% случаев.

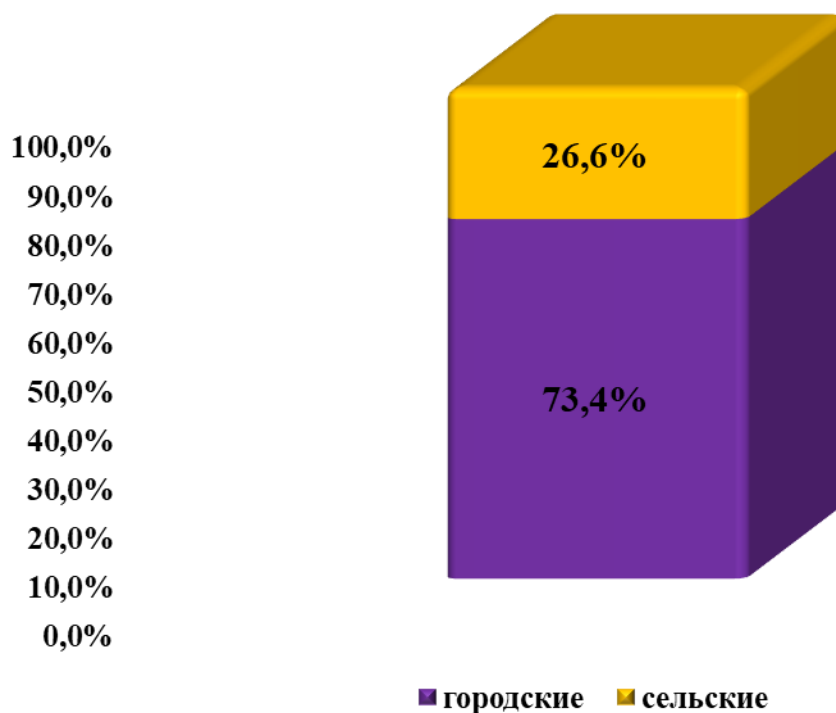


Рисунок 3.1.4 - Распределение пациентов с корью и кореподобными экзантемами по месту жительства

Организованные пациенты (дети, посещающие детский сад, школу) составили только 18,1% из общего числа больных, что подтверждает вероятность контакта большинства детей и подростков вне организованных коллективов, где ведется более тщательный мониторинг за случаями инфекционных заболеваний, проводится своевременная изоляция заболевших, соблюдаются карантинные мероприятия.

Анализируя данные анамнеза, полностью вакцинированными, согласно Национального календаря прививок, были лишь 16,1% детей и подростков (рисунок 3.1.5). Привитые только в родильном доме (БЦЖ, ВГ) дети составили 11,6% случаев, и 72,3% больных – не были вакцинированы. Причинами отказа от вакцинации были медицинские отводы, личное убеждение родителей, связанное с информацией в интернете, а также религиозные убеждения.

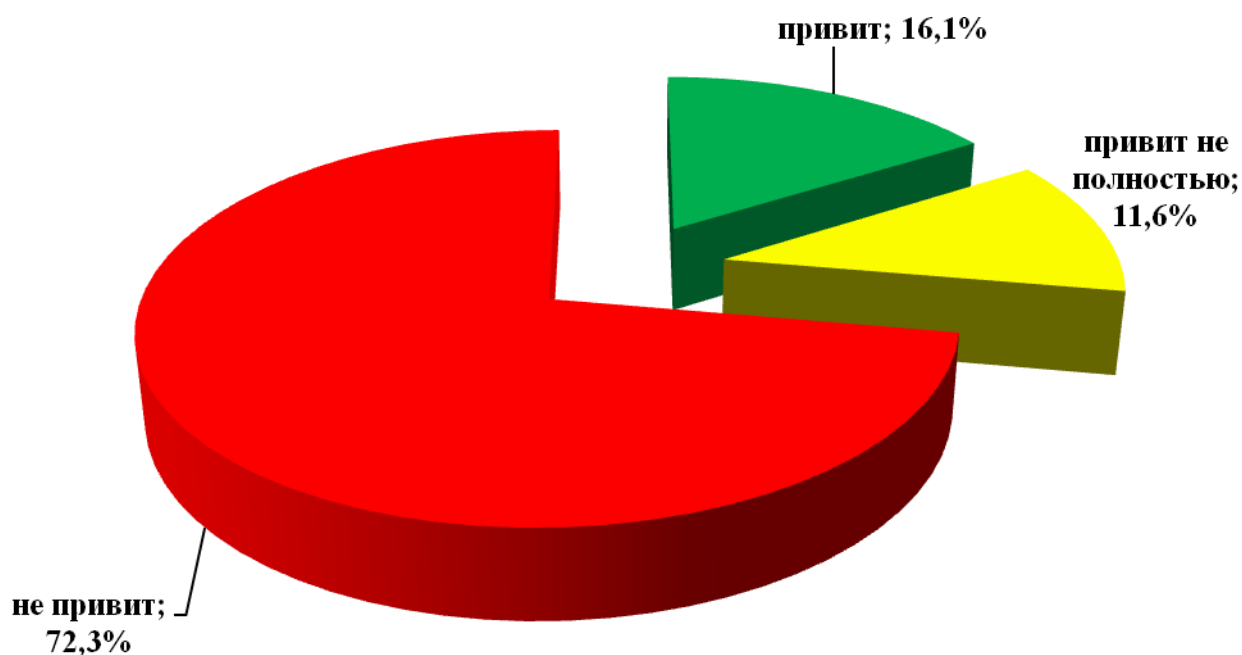


Рисунок 3.1.5 - Спектр вакцинированных и невакцинированных детей и подростков с корью и кореподобными экзантемами

Дети и подростки поступали в РКИБ без направления лечащего врача (самообращение) в 59,2% случаев. При сборе анамнеза было установлено, что родители этих пациентов занимались самолечением детей в домашних условиях, и госпитализация в стационар была обусловлена ухудшением состояния ребенка или появлением на коже большого высыпаний, что вызвало тревогу со стороны родителей, поэтому больные в основном (50,5%) поступали в стационар РКИБ на 4-6-й день болезни ($M=4,19 \pm 0,08$ дней). В ранние сроки, первые 3 дня от начала заболевания были госпитализированы только 39,9% (рисунок 3.1.6).

В 40,8% случаев дети и подростки были госпитализированы в стационар по направлению врача первичного звена здравоохранения с подозрением на корь и кореподобные экзантемы. При сравнении диагнозов врачей первичного звена и приемного отделения инфекционной больницы диагноз корь у больных был выставлен чаще уже в стационаре (22,4%;64%).

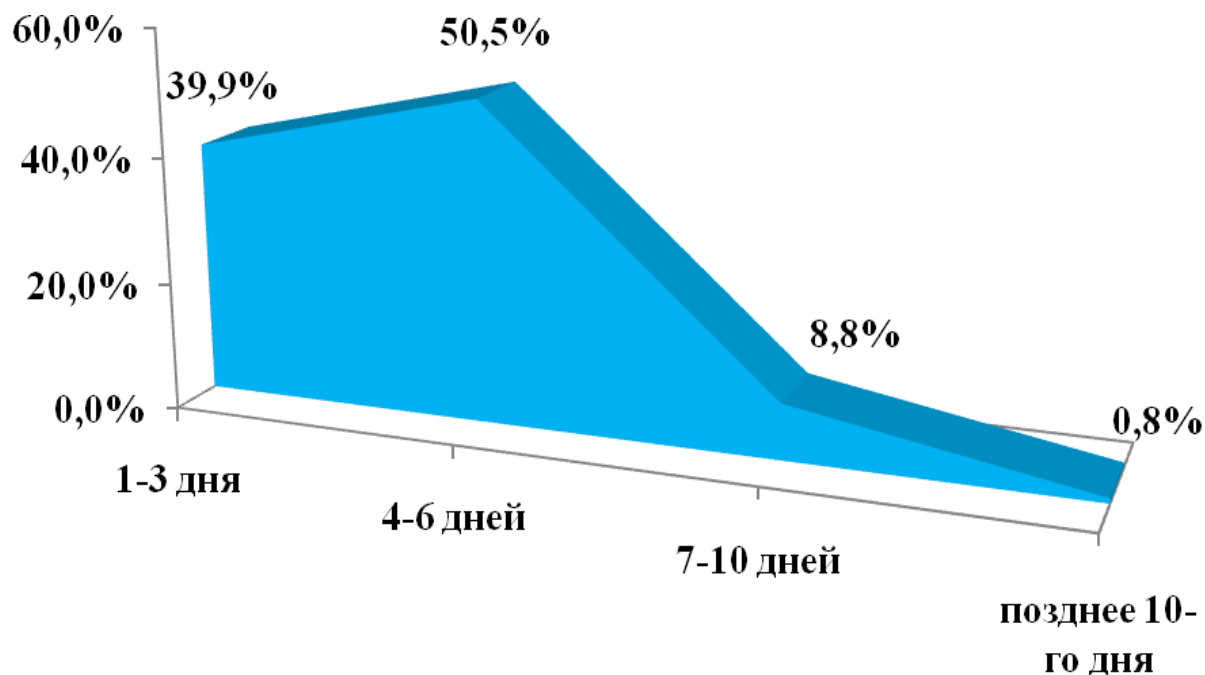


Рисунок 3.1.6 - Сроки поступления в стационар пациентов с корью и кореподобными экзантемами

Противоэпидемические мероприятия были проведены своевременно, пациент был изолирован в отдельный бокс, подано экстренное извещение. Данный факт связан с более поздним обращением пациентов в стационар уже с типичной клинической симптоматикой в период разгара заболевания. Однако, 36,0% пациентов в приемном блоке были оформлены под другими диагнозами из-за трудностей проведения дифференциальной диагностики и недоступности использования методов экспресс-диагностики (рисунок 3.1.7). Поэтому больных размещали в общих профильных отделениях, что стало причиной внутрибольничного распространения кори и увеличения числа контактных лиц.

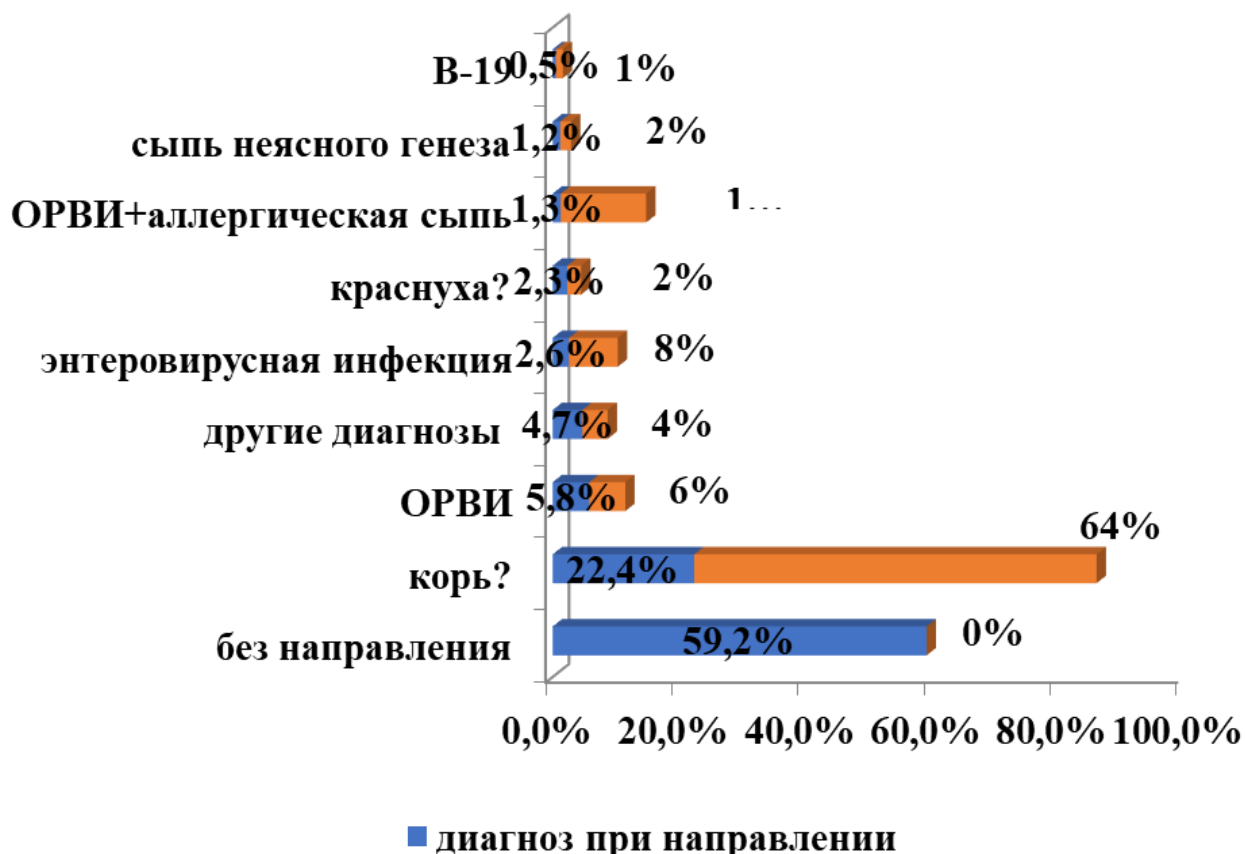


Рисунок 3.1.7 - Сравнительная характеристика диагнозов при направлении и поступлении в стационар РКИБ

По результатам анализа выставленных клинических диагнозов их спектр был достаточно широким (рисунок 3.1.8(a)).

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%).

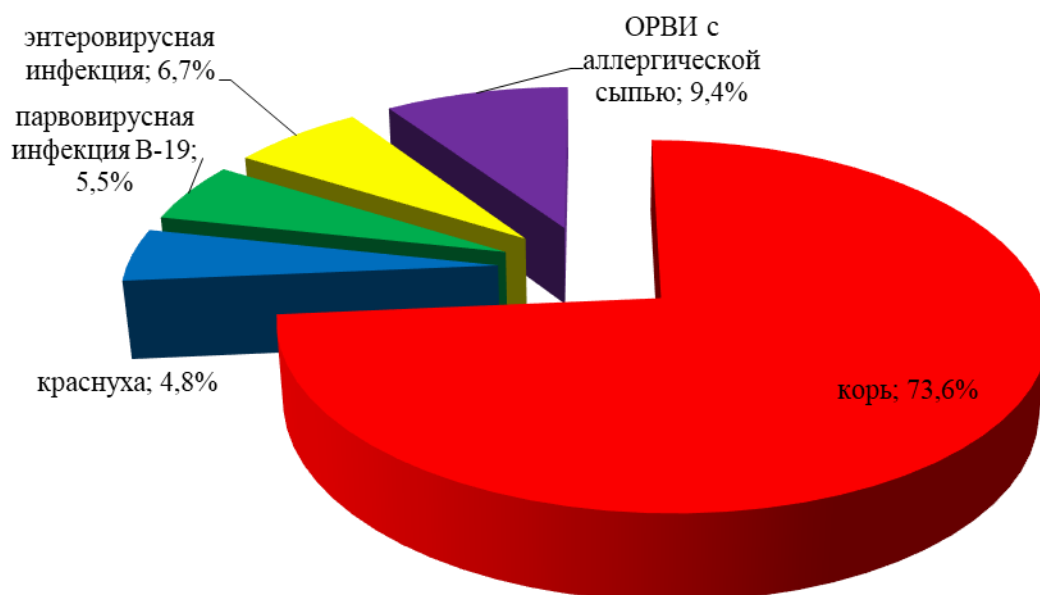


Рисунок 3.1.8(а) - Удельный вес кори и спектр кореподобных экзантем у больных детей и подростков

Анализ спектра кореподобных экзантем позволил выявить следующие результаты (рисунок 3.1.8(б)), где фигурируют в основном больные с краснухой (18,0%), парвовирусной инфекцией В-19 (20,7%), энтеровирусной экзантемой (25,7%) и ОРВИ с аллергической сыпью (35,6%).

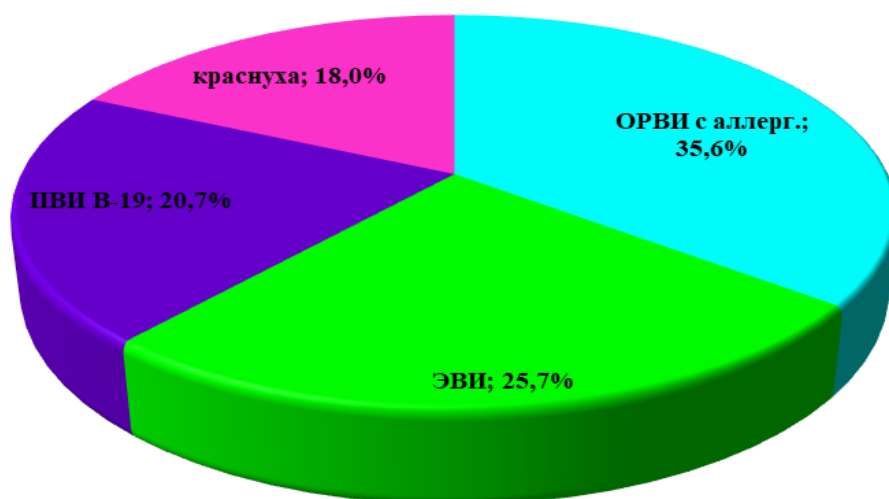


Рисунок 3.1.8(б) - Спектр кореподобных экзантем у больных детей и подростков

Среди всех наблюдаемых пациентов преобладали (55,1%) тяжелые формы болезни (рисунок 3.1.9), среднетяжелая форма составила только 44,7%.

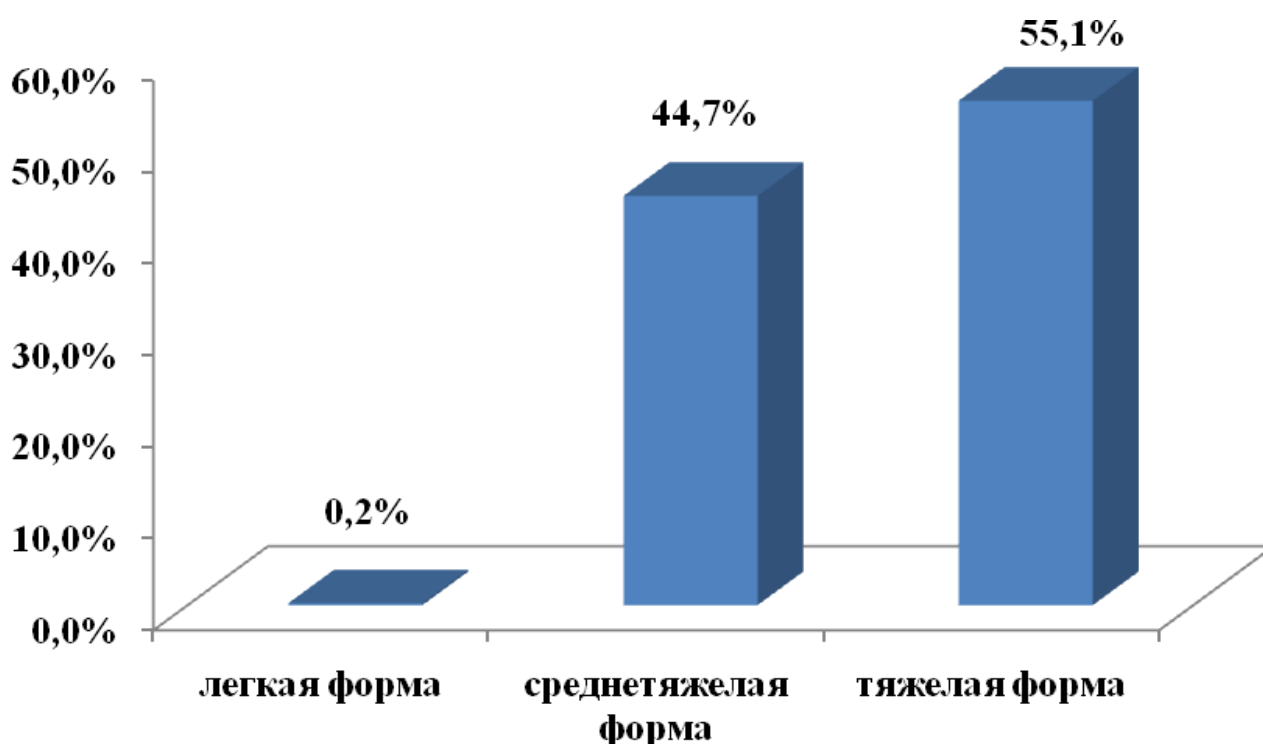


Рисунок 3.1.9 - Тяжесть кори и кореподобных экзантем у детей и подростков

С легкой формой болезни были госпитализированы лишь 0,2% больных из организованного коллектива по эпидемиологическим показаниям в связи с подозрением на диагноз корь и краснуха и нуждались в изоляции. Тяжесть инфекционных заболеваний имела положительную корреляционную зависимость от сроков обращения в медицинское учреждение ($r=+0,079$). Чем позднее пациенту начинали оказывать медицинскую помощь, тем был выше риск развития осложнений. Длительность пребывания в стационаре зависела ($r=+0,232$) от тяжести заболевания и развития осложнений (табл. 3.1.1).

Таблица 3.1.1 - Определение критериев парной выборки тяжести заболевания: длительность пребывания в стационаре (койко-дни) и сроки поступления в стационар

	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних		Корреляция	t	ст.св.	Значимость (2-сторонняя)
				Нижняя граница	Верхняя граница				
День болезни при поступлении - тяжесть	1,63	2,32	0,08	1,48	1,79	0,08	20,4	839	0,0
Койко-дни - тяжесть	3,27	3,01	0,10	3,07	3,48	0,23	31,5	837	0,0

Среднее пребывание в стационаре РКИБ пациентов с корью и кореподобными экзантемами было $5,8 \pm 0,1$ дней, число больных, находившихся на стационарном лечении до 6-ти дней включительно составило 66,0% (рисунок 3.1.10).

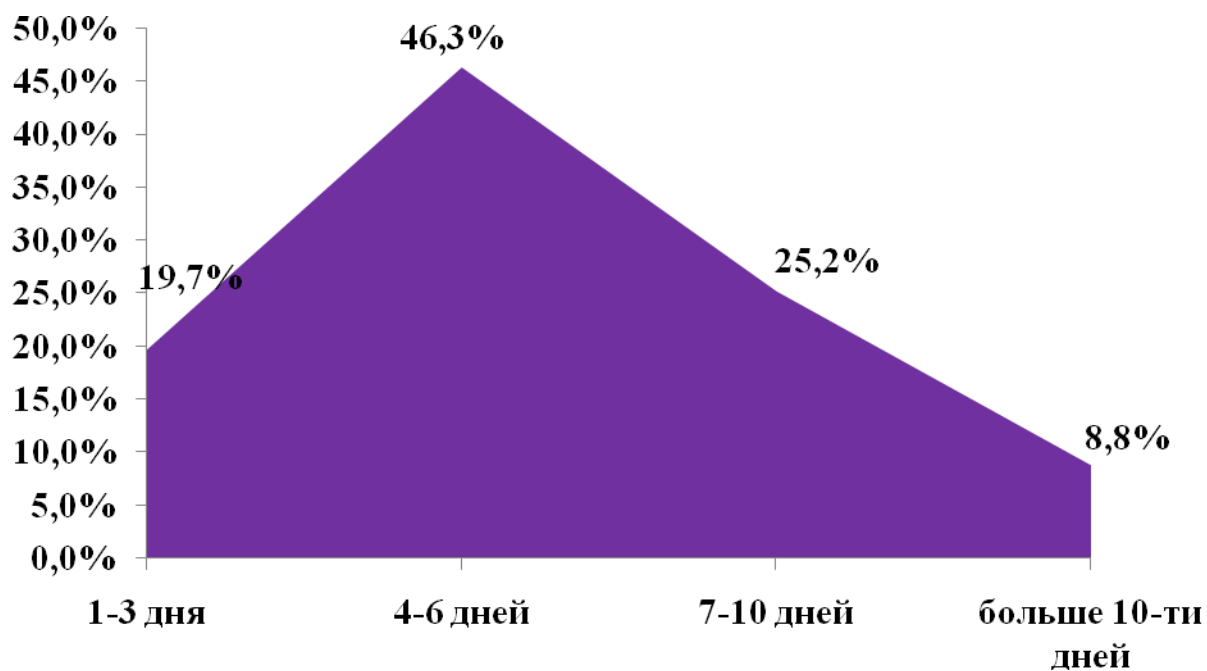


Рисунок 3.1.10 - Сроки пребывания больных с корью и кореподобными экзантемами в стационаре (койко-дни)

Исходом болезни (рисунок 3.1.11) в 49,3% случаев было выздоровление, у 4 пациентов (0,5%) с диагнозом «корь, тяжелая форма» был летальный исход.

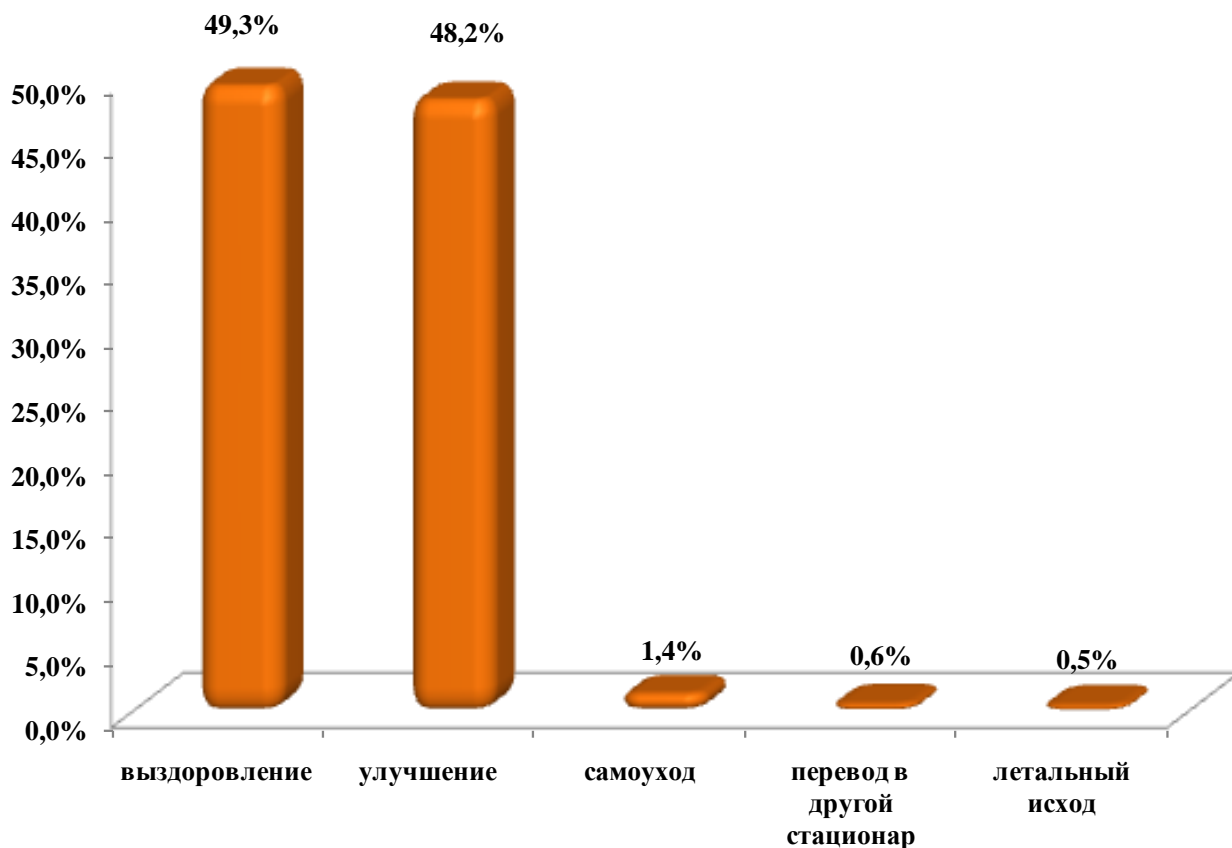


Рисунок 3.1.11 - Исход болезни у пациентов с корью и кореподобными экзантемами

Таким образом, в этиологической структуре кореподобных вирусных экзантем преобладали такие инфекции, как краснуха (18,0%), парвовирусная инфекция В-19 (20,7%), энтеровирусная инфекция (25,7%) и ОРВИ с аллергической сыпью (35,6%). Больные с корью и кореподобными экзантемами регистрировались на протяжении всего года, с некоторым ростом в зимне-весенние месяцы, т.е. отмечается стирание традиционных пиков сезонности экзантем. В возрастной структуре пациентов дети до 1 года жизни и дети старшего возраста встречались практически одинаково часто (45,4%; 54,6%), дети подросткового возраста составили 7,3% от общего числа наблюдаемых пациентов. По половому признаку особых различий не выявлено. Выявлено преобладание городских жителей (73,4%), что обусловлено скученностью

населения и большей вероятностью контакта с инфекционными больными, высокий процент (72,3%) непривитых детей, что было связано с отказом родителей от вакцинации, а также медицинскими отводами.

Анализ сроков госпитализации показал позднее обращение (на 4-6-й день) больных корью и кореподобными экзантемами в стационар, что было обусловлено особенностями клинической симптоматики и сроками появления сыпи на коже ребенка. Широкий спектр диагнозов пациентов при направлении и поступлении в стационар подтверждает трудность проведения дифференциальной диагностики экзантем на современном этапе. Среди больных детей преобладали (55,1%) тяжелые формы болезни, которые дольше находились на стационарном лечении. С легкой формой болезни были госпитализированы лишь 0,2% больных из организованного коллектива по эпидемиологическим показаниям в связи с подозрением на диагноз корь и краснуха и нуждались в изоляции. Исход болезни, в основном, был благоприятным, только у 0,5% (4 случая) детей с корью отмечен неблагоприятный 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 (рисунок 3.1.1.1), в последующие годы эпидемический подъем кори регистрировался через каждые 5 лет (2010-2011гг, 2014-2015гг, 2018-2019гг).

С 2018 года в Кыргызстане отмечался подъем заболеваемости корью, но в 2020 году, когда началась пандемия коронавирусной инфекции, т.к. РКИБ была переведена на работу в режиме «красной зоны», с мая месяца регистрация диагноза кори в РКИБ была прекращена. («Факторы, связанные с внедрением в 2020г. мер профилактики и контроля COVID-19, способствовали снижению числа зарегистрированных случаев кори и краснухи. К ним относятся: сокращение числа посещений больниц по время локдауна; прерывание или временное прекращение эпиднадзора из-за отвлечения персонала и других

ресурсов на противодействие пандемии COVID-19...» Эпидемиологическая справка ВОЗ. Эпидемиологическая оценка отдельных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией. №1, 2021г, стр.5).

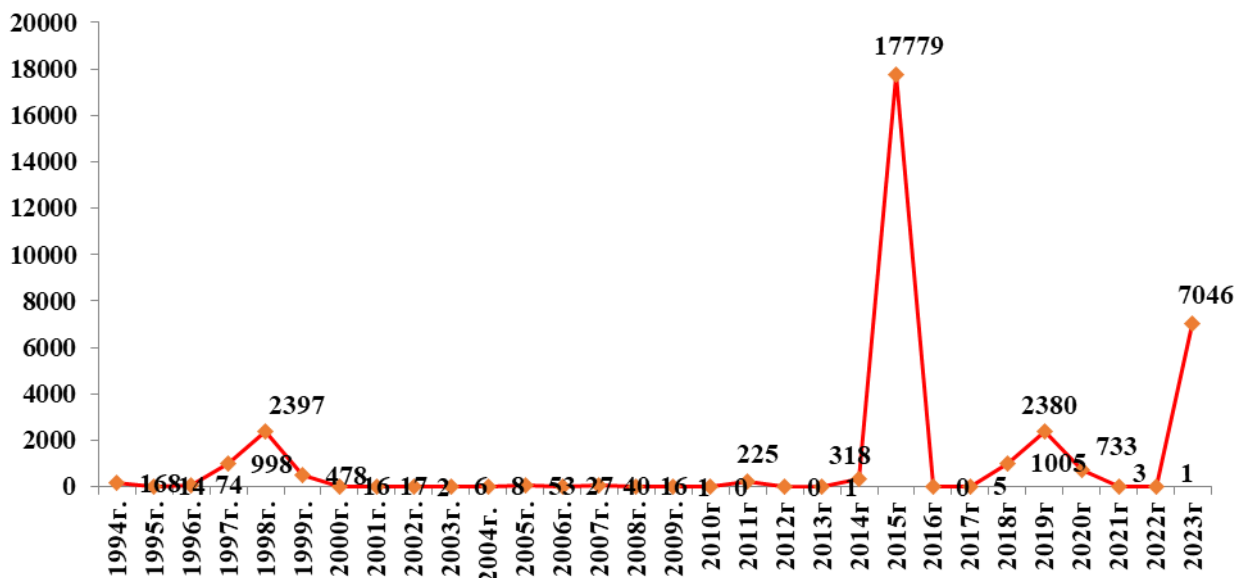


Рисунок 3.1.1.1 - Динамика заболеваемости корью в Кыргызстане за 1994-2023 гг. (в абс. числах) по данным ДПЗиГСЭН

За 2023 года по Кыргызстану было зарегистрировано всего 7046 случаев кори, и рост числа заболевших, к сожалению, продолжается. Среди больных корью детей и подростков максимальное число приходилось на 2014-2015гг. (период подъема заболеваемости по Кыргызстану), следующий подъем регистрировался в 2018-2019гг.

Анализ возрастной структуры больных корью, госпитализированных в РКИБ в период 2018-2022гг (рисунок 3.1.1.2), показал, что дети до 1 года жизни составили 49,1%, старше 1 года – 50,9%.

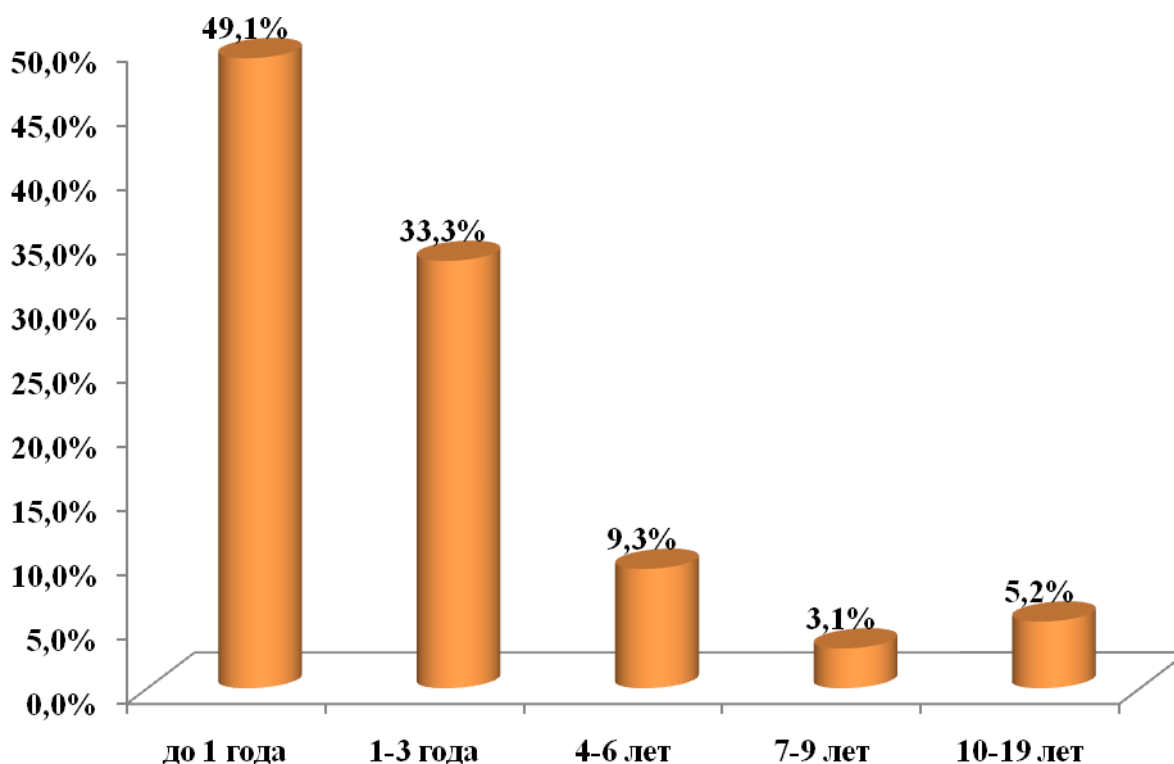


Рисунок 3.1.1.2 - Возрастная структура больных корью

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. Причиной такого показателя является отсутствие вакцинации против кори у 71,9% больных, что было связано с отказом от вакцинации детей в годовалом возрасте по медицинским показаниям и по личным мотивам родителей, а также отсутствие трансплацентарного иммунитета у детей до 1 года жизни, т.к. их мамы не болели и не были вакцинированы против кори. Об этом свидетельствует тот факт, что каждый 5-й ребенок (17,0%) был в возрасте первых 6 месяцев. На долю подростков пришлось всего 5,2% больных корью (32 больных). По полу особых различий не было (рисунок 3.1.1.3), однако число мальчиков преобладало (58,3%).

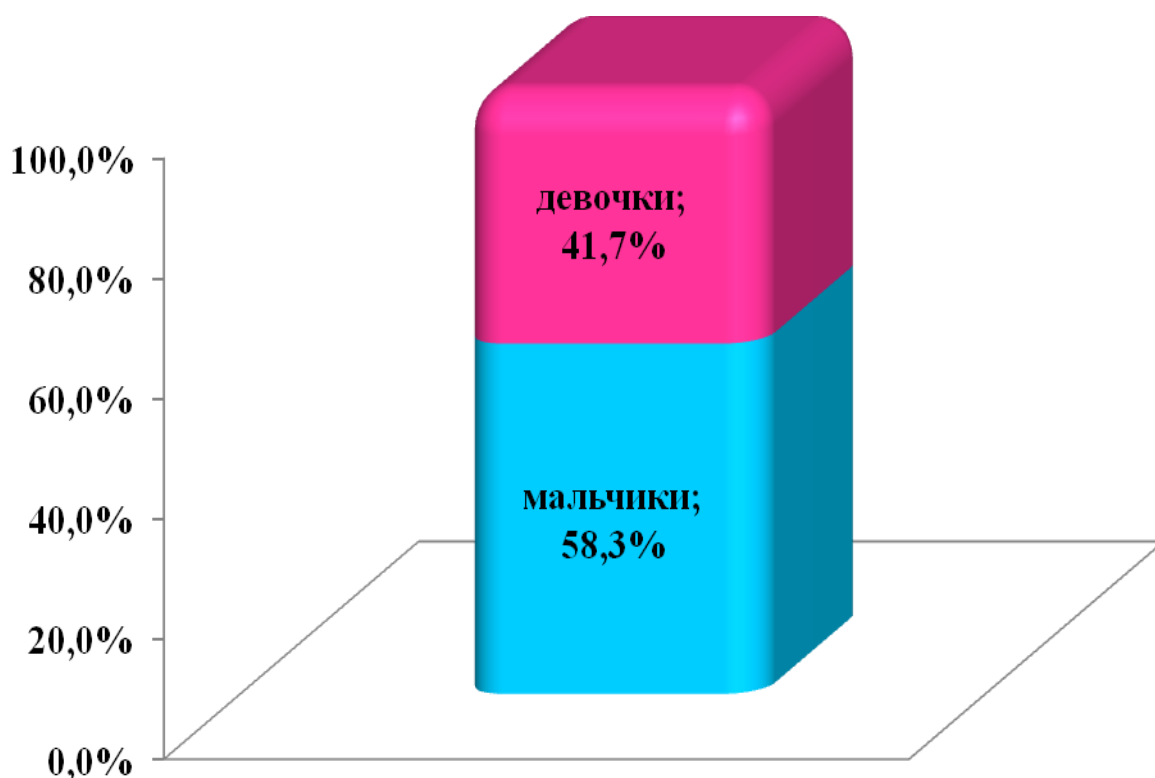


Рисунок 3.1.1.3 - Распределение больных корью по полу (%)

Организованные дети составили только 11,5% пациентов с корью, что было обусловлено преобладанием в возрастной группе детей раннего возраста. Из анамнеза установлено наличие контакта с инфекционным больным, в том числе и больным корью у 46,7% больных. Привитых против кори было лишь 28,1% (174) ребенка.

Среди больных корью, госпитализированных в РКИБ, преобладали городские жители (73,5%), что было обусловлено скученностью населения и большей вероятностью контакта с инфекционными больными (рисунок 3.1.1.4).

Анализируя сезонность заболевания корью в период последней эпидемии 2018-2022гг., выявили рост инфекции в зимние месяцы (56,8%), при этом пик подъема инфекции приходился на январь месяц (37,9%).

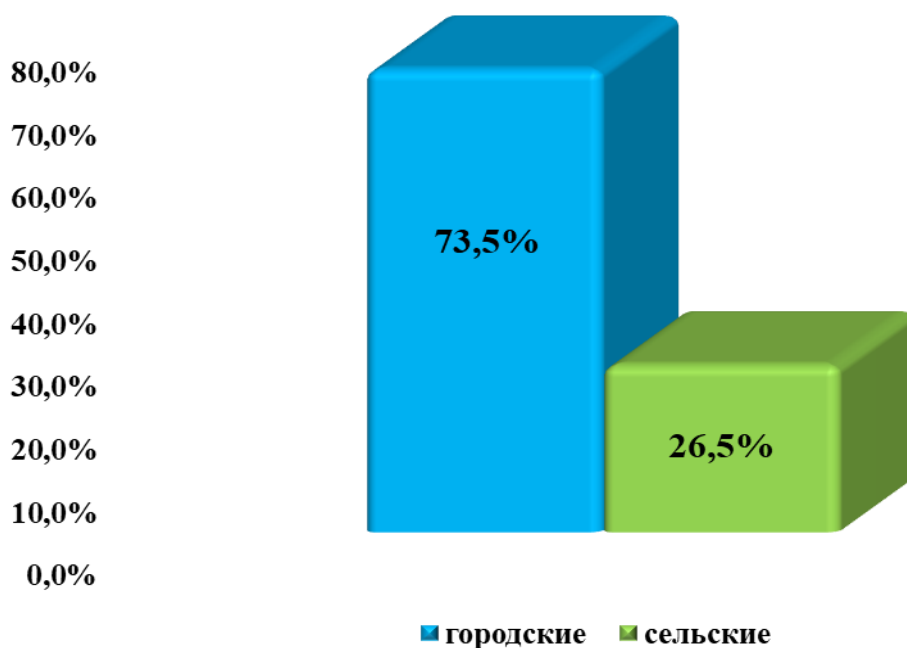


Рисунок 3.1.1.4 - Распределение больных корью по месту проживания (%)

На весенний период пришлось 30,0% от всех случаев кори, летом – 10,8% и осенью было зарегистрировано 2,4%. Т.е., корь встречается круглогодично, с преобладанием роста заболеваемости в зимне-весенний период года (рисунок 3.1.1.5).

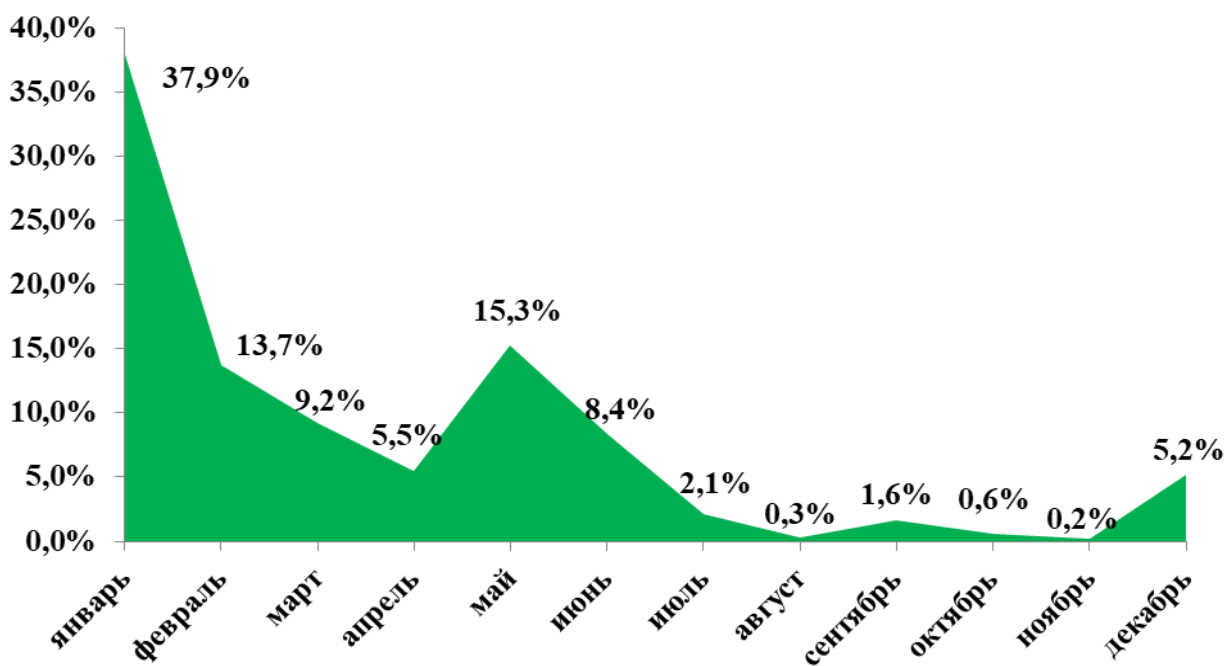


Рисунок 3.1.1.5 - Сезонность заболевания корью по месяцам (%)

Преморбидный фон (рисунок 3.1.1.6) у детей раннего возраста, больных корью, был представлен анемией (24,6%), ППЦНС (8,6%), нарушением питания (1,3%), ЭКД (1,3%), ВПС (0,8%), ВУИ (0,8%).

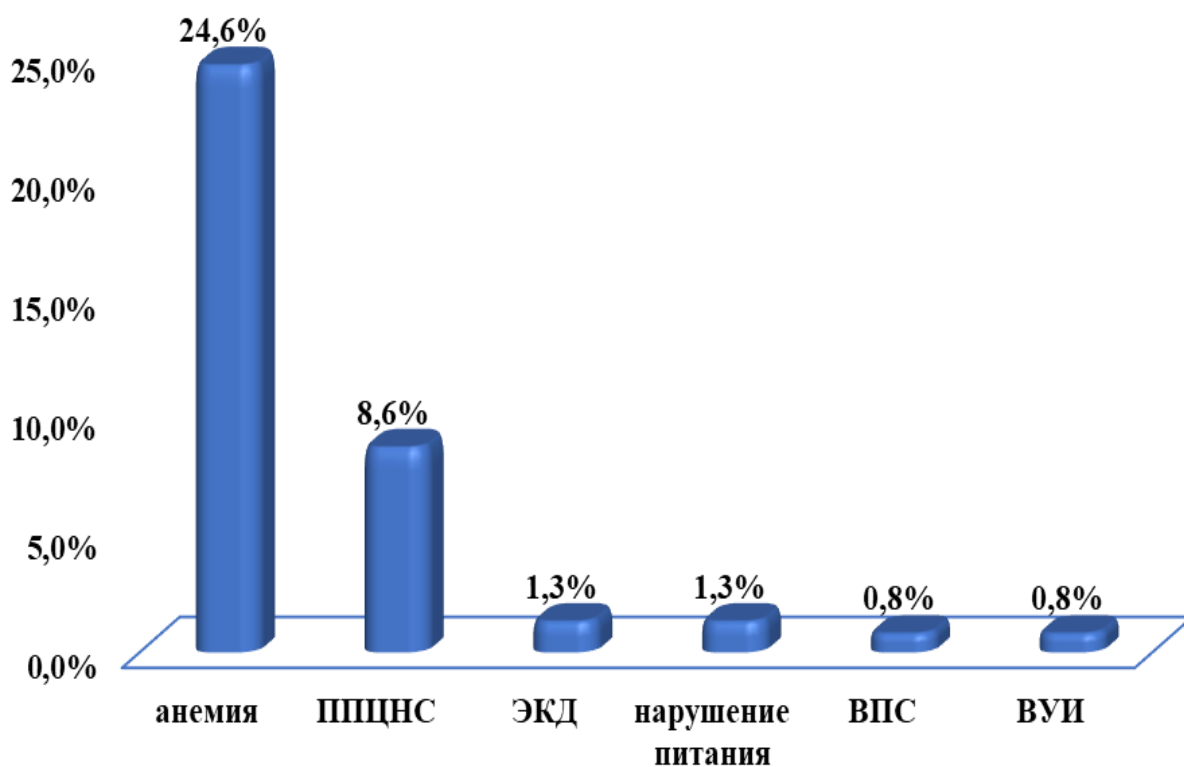


Рисунок 3.1.1.6 - Преморбидный фон у детей раннего возраста, больных корью

Таким образом, в эпидемиологическом плане корь остается актуальной проблемой на сегодняшний день в связи с продолжающимся ростом числа заболевших по Кыргызстану. Анализируя сезонность заболевания корью, можно сказать, что корь встречалась круглогодично, с преобладанием случаев в зимне-весенний период времени. В возрастной структуре заболевших корью преобладали дети раннего возраста (82,4%), что было связано с отказом от вакцинации детей в годовалом возрасте по медицинским показаниям и по личным мотивам родителей, а также отсутствие трансплацентарного иммунитета у детей до 1 года жизни, т.к. их мамы также не были вакцинированы против кори. Частота встречаемости кори среди

неорганизованных детей составила 88,5%. Наличие контакта с инфекционным больным, удалось установить у 46,7% больных. Отмечен низкий процент числа привитых против кори детей 28,1% (174) ребенка. Среди пациентов с корью преобладали городские жители (73,5%), что было обусловлено скученностью населения и большей вероятностью контакта с инфекционным больным. Каждый четвертый ребенок был с отягощенным преморбидным фоном, чаще всего регистрировалась анемия (24,6%).

3.1.2. Эпидемиологические особенности кореподобных экзантем (краснуха, парвовирусная инфекция В-19, энтеровирусная экзантема, ОРВИ с аллергической сыпью)

Для исследования были отобраны больные дети и подростки с острыми инфекционными заболеваниями, сопровождающимися интоксикацией, катаральными явлениями и пятнисто-папулезной сыпью. Среди кореподобных экзантем нами были рассмотрены такие инфекции, как краснуха, парвовирусная инфекция В-19, энтеровирусная экзантема, а также ОРВИ с аллергической сыпью.

Наиболее частым инфекционным заболеванием, с которым приходилось дифференцировать корь, является краснуха. Как показано на рисунке 3.1.2.1, наибольший подъем заболеваемости краснухой по данным ДПЗиГСЭН отмечен с 1994 по 2003 годы. Кыргызстан был признан Европейским региональным бюро ВОЗ страной, свободной от краснухи с января 2016г. по декабрь 2018г.

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.

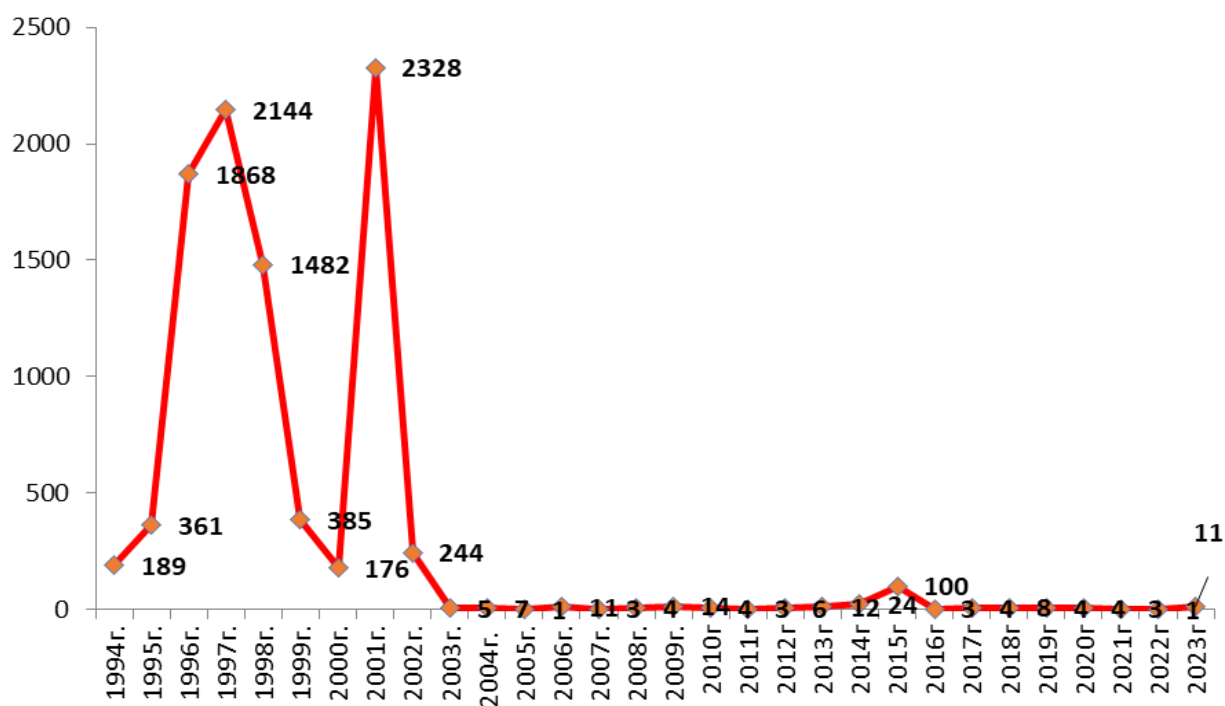


Рисунок 3.1.2.1 - Динамика частоты регистрации краснухи в Кыргызстане за 1994-2023 гг. (в абс. числах)

Под наблюдением на стационарном лечении в РКИБ за период времени с 2014 по 2022гг. было 40 пациентов с диагнозом: «краснуха» (рисунок 3.1.2.2).

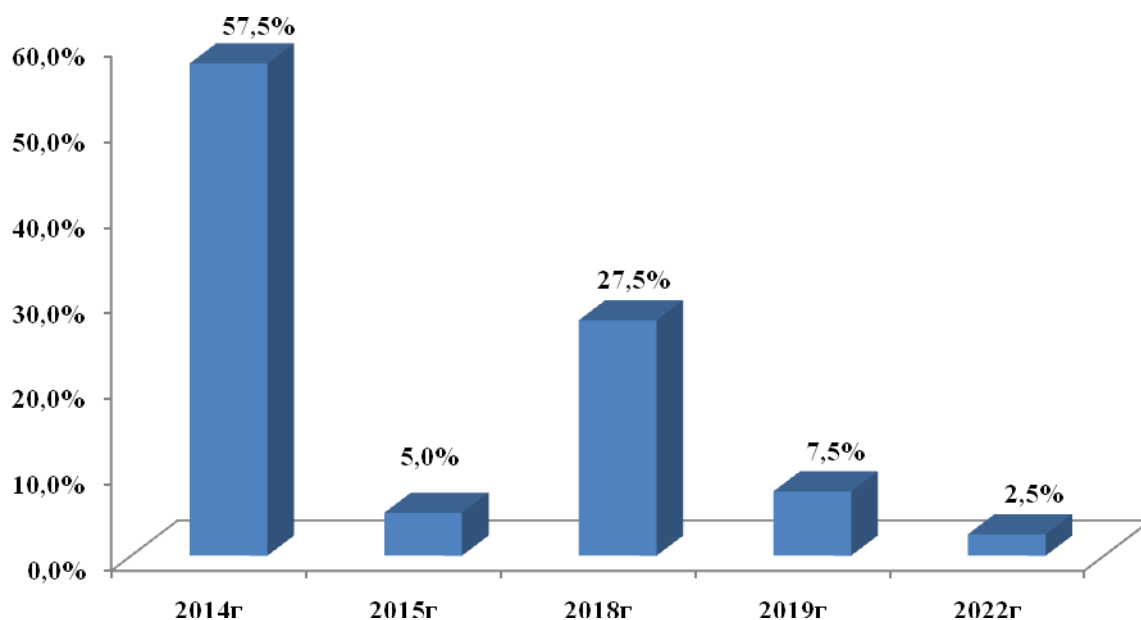


Рисунок 3.1.2.2 - Распределение случаев краснухи, зарегистрированных в РКИБ по годам (%)

Анализируя возрастную структуру кореподобных экзантем (рисунок 3.1.2.3) было установлено, что среди больных краснухой преобладали (52,5%) подростки 10-19 лет. При этом подростки в возрасте 18-19 лет составили 50,0% случаев (20 человек), что можно объяснить тем, что вспышка краснухи в 2014 году была зарегистрирована в организованном коллективе, при проведении массовой иммунизации населения в 2001 году по возрасту в число привитых против краснухи эти пациенты не попали. Среди больных краснухой дети до 1 года жизни составили 22,5%, что говорит об отсутствии у них трансплацентарного иммунитета, передаваемого от матери к ребенку. Дети дошкольного возраста также составили 22,5% от всех наблюдаемых нами случаев краснухи. При этом, вакцинированных против краснухи вакциной КПК было всего 15,0%, и уточнить кратность вакцинации не удалось.

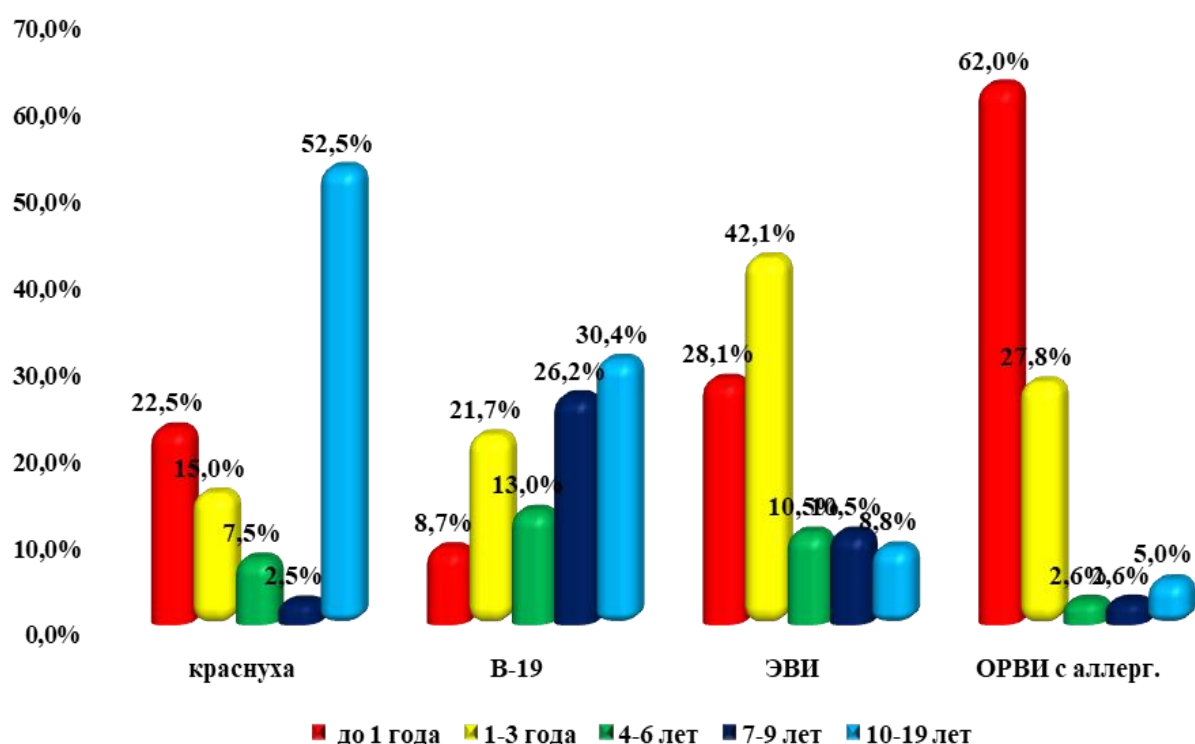


Рисунок 3.1.2.3 - Возрастная структура кореподобных экзантем

С клиническим диагнозом «парвовирусная инфекция В-19» была выделена группа пациентов (46 человек) в возрасте до 19 лет включительно (дети и подростки), находившиеся на лечении в стационаре РКИБ. 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%) (рисунок 3.1.2.3).

Через приемное отделение РКИБ только за 8 месяцев 2022 года прошло 3581 пациентов с диагнозом «энтеровирусная инфекция», из них детей с различными формами энтеровирусной инфекции было 3321 (92,7%). У 165 (4,9%) детей был выставлен диагноз «энтеровирусная экзантема». 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 (рисунок 3.1.2.3). Подростки (10-19 лет) составили всего 8,8%, не организованными было 73,7% детей.

В качестве следующего заболевания рассматривали группу больных (79 человек) с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» в возрасте от 1 месяца до 19 лет жизни. В среднем возраст детей до года составил $6,2 \pm 0,2$ месяцев, а старше года – $4,3 \pm 0,8$ лет. При этом 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%), а именно в возрасте около 6 месяцев. Большинство детей до года (98,7%) находились на естественном вскармливании и только 1,3% получали искусственное вскармливание.

Рассматривая сезонность кореподобных экзантем (рисунок 3.1.2.4), было установлено, что краснуха чаще регистрировалась в весенние и летние месяцы (70,0%).

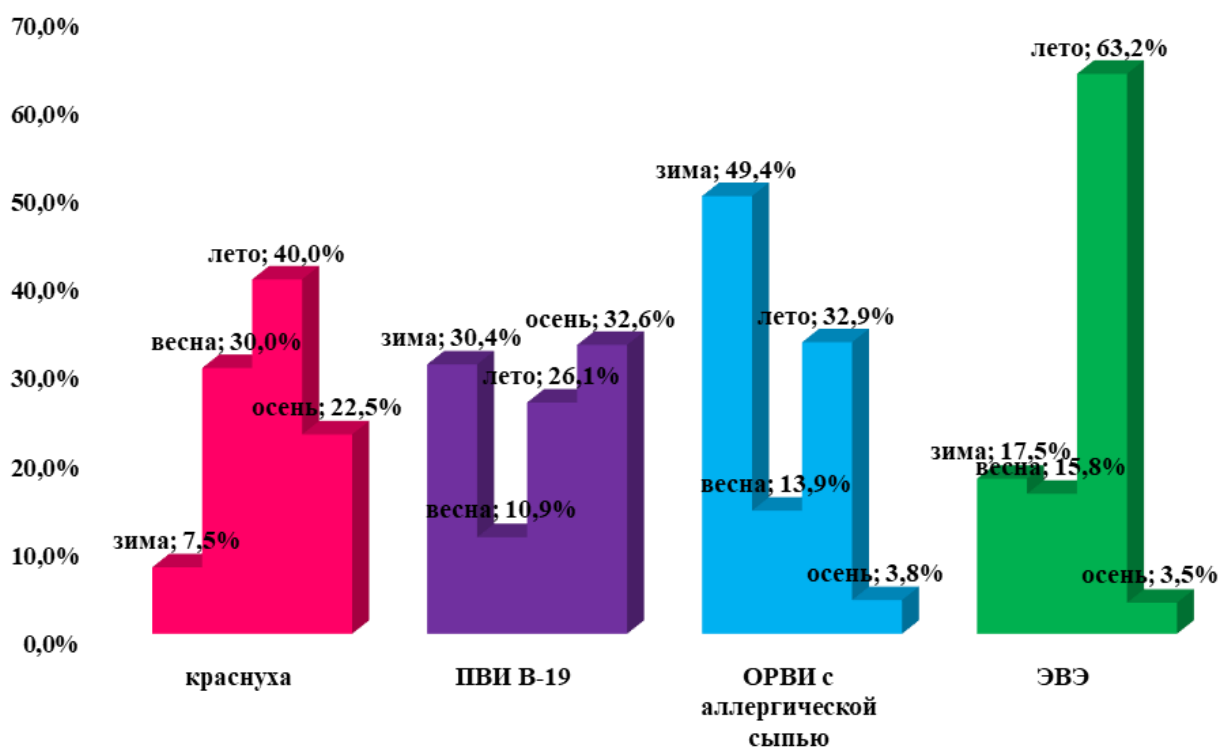


Рисунок 3.1.2.4 - Сезонность кореподобных экзантем, находившихся на стационарном лечении в РКИБ

Анализируя сезонность регистрации диагноза «ОРВИ с аллергической сыпью» у детей и подростков, было установлено два пика подъема заболеваемости: первый подъем (49,4%) отмечен в зимний период времени года, что соответствовало сезонному подъему острых респираторных инфекций (рисунок 3.1.2.4); 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. Вакцинированных по календарю среди детей с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» было 22,8%.

При проведении анализа уровня заболеваемости парвовирусной инфекцией В-19 в зависимости от времени года не выявлены четкие сезонные колебания (рисунок 3.1.2.4).

Анализ сезонности энтеровирусной экзантемы показал подъем заболеваемости в летний период, что соответствует общим данным по заболеваемости энтеровирусной инфекцией (рисунок 3.1.2.4).

Рассматривая пациентов с кореподобными экзантемами в зависимости от пола, были получены следующие данные (рисунок 3.1.2.5): при краснухе значительно преобладал мужской пол (77,5%), среди других кореподобных заболеваний по половому признаку особых различий не отмечалось, хотя среди девочек заболевания регистрировались немного чаще, чем среди мальчиков. Преобладание девочек среди больных с парвовирусной инфекцией и частота которой среди подростков занимает второе место, предполагает наибольшую вероятность инфицирования среди молодых матерей, способных передать инфекцию плоду трансплацентарно. Т.е. относиться к этой инфекции необходимо, как к одной из возможных внутриутробных инфекций.

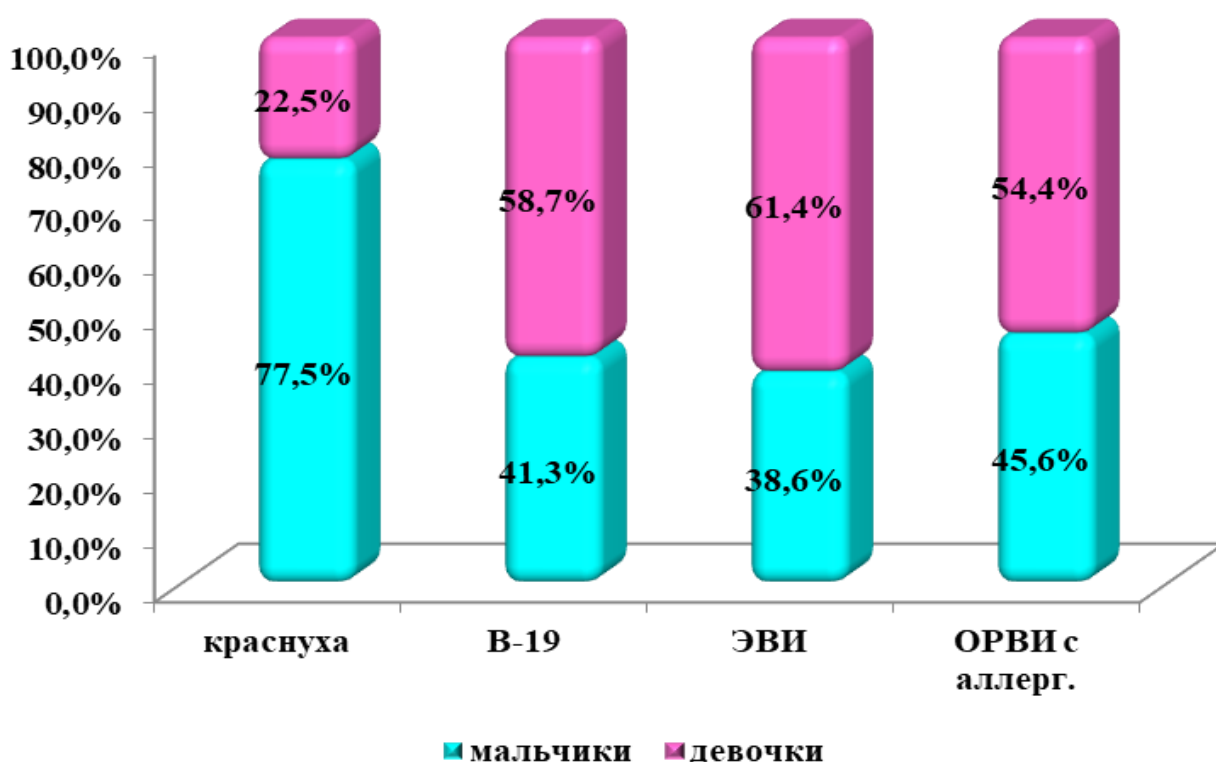


Рисунок 3.1.2.5 - Распределение больных кореподобными экзантемами, находившихся на стационарном лечении в РКИБ по полу

Большинство больных с кореподобными экзантемами были городскими жителями (более 65,0%), жители села регистрировались реже (рисунок 3.1.2.6).

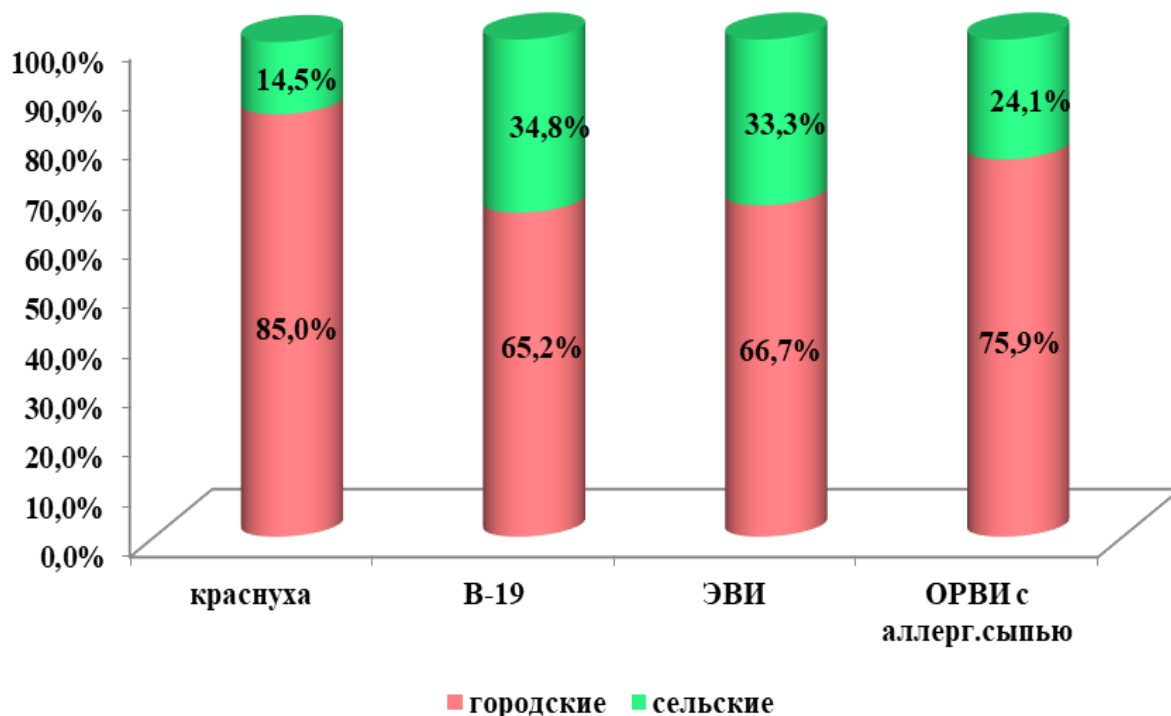


Рисунок 3.1.2.6 - Распределение пациентов с кореподобными экзантемами, находившихся на стационарном лечении в РКИБ в зависимости от места жительства

Данный факт обусловлен большей скученностью населения, проживающего в условиях города, а также большей вероятностью контакта с другими инфекционными больными.

Среди наблюдаемых нами больных краснухой 57,5% пациентов относились к категории организованных и 42,5% детей были неорганизованными (рисунок 3.1.2.7).

Большинство (67,4%) детей с парвовирусной инфекцией В-19 были организованными (посещали детский сад или школу), что также подтверждаем высокую вероятность заболевания в условиях повышенной скученности населения.

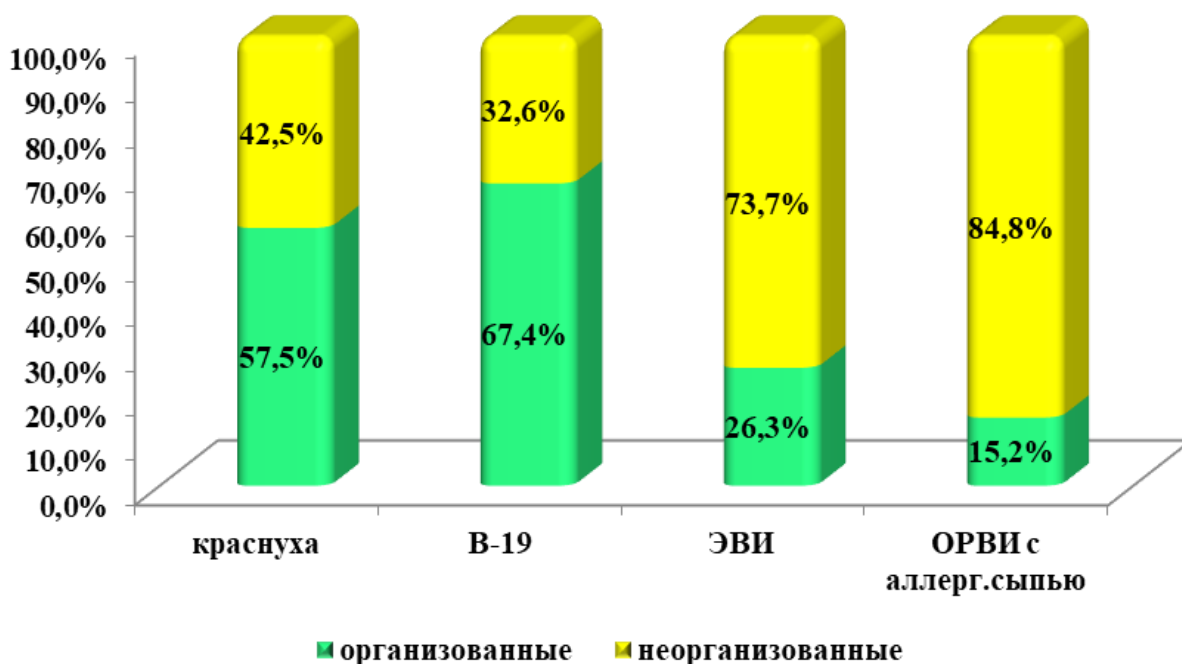


Рисунок 3.1.2.7 - Частота регистрации организованных пациентов среди больных с кореподобными экзантемами

У пациентов с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью», лишь 15,2% были из числа организованных, т.к. большинство из них составили дети до 1 года жизни. Организованными были в основном школьники. В то же время, при энтеровирусной инфекции число организованных пациентов составило всего 26,3%.

Наличие контакта с больным краснухой было установлено у 60,0% больных (рисунок 3.1.2.8).

Анализируя данные эпидемиологического анамнеза больных парвовирусной инфекцией В-19, контакт с инфекционными больными удалось установить только в 17,4% случаях заболевания (ангина, ОРВИ, корь), в том числе и контакт с лабораторно подтвержденными (8,7%) больными парвовирусной инфекцией (В-19). Это может свидетельствовать о низкой клинической выявляемости данной инфекционной патологии, а также

отсутствием возможности свободного лабораторного обследования пациентов из-за отсутствия необходимых реактивов в лабораториях.

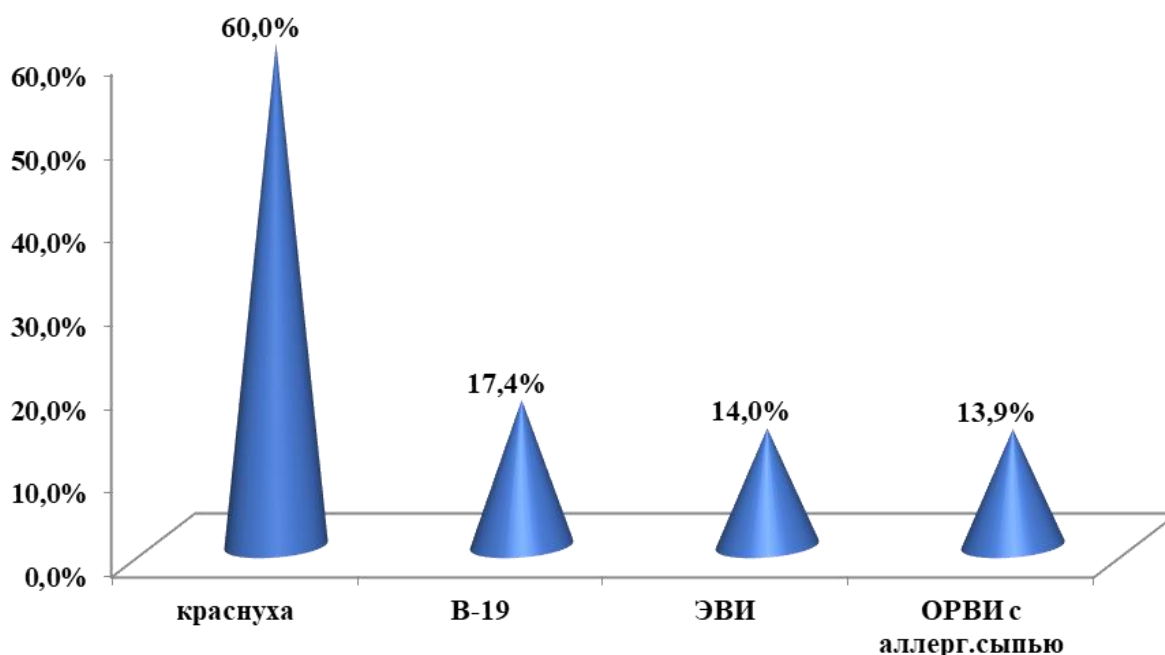


Рисунок 3.1.2.8 - Наличие контакта с инфекционным больным у пациентов с кореподобными экзантемами

При сборе эпидемиологического анамнеза пациентов с диагнозом энтеровирусная инфекция, контакт с больными ОРВИ и больными с неясной сыпью был установлен в 14,0% случаев.

Эпидемиологический анамнез показал контакт с инфекционными больными, больными ОРВИ, только в 13,9% случаев. Появление аллергических высыпаний родители связывали с использованием лекарственных препаратов в домашних условиях (62,9%), употреблением продуктов питания (18,5%) – сладости, цитрусовые. При этом вакцинированными, в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, были лишь 7,0% детей.

Анализируя данные анамнеза жизни больных с краснухой, было установлено, что фоновая патология, в основном, была представлена анемией

(12,5%); отягощенным аллергологическим анамнезом (7,5%); ППЦНС (7,5%), в том числе ВЧГ, ГИЭ; ВПС (2,5%); ВУИ (2,5%) случаев (рисунок 3.1.2.9).

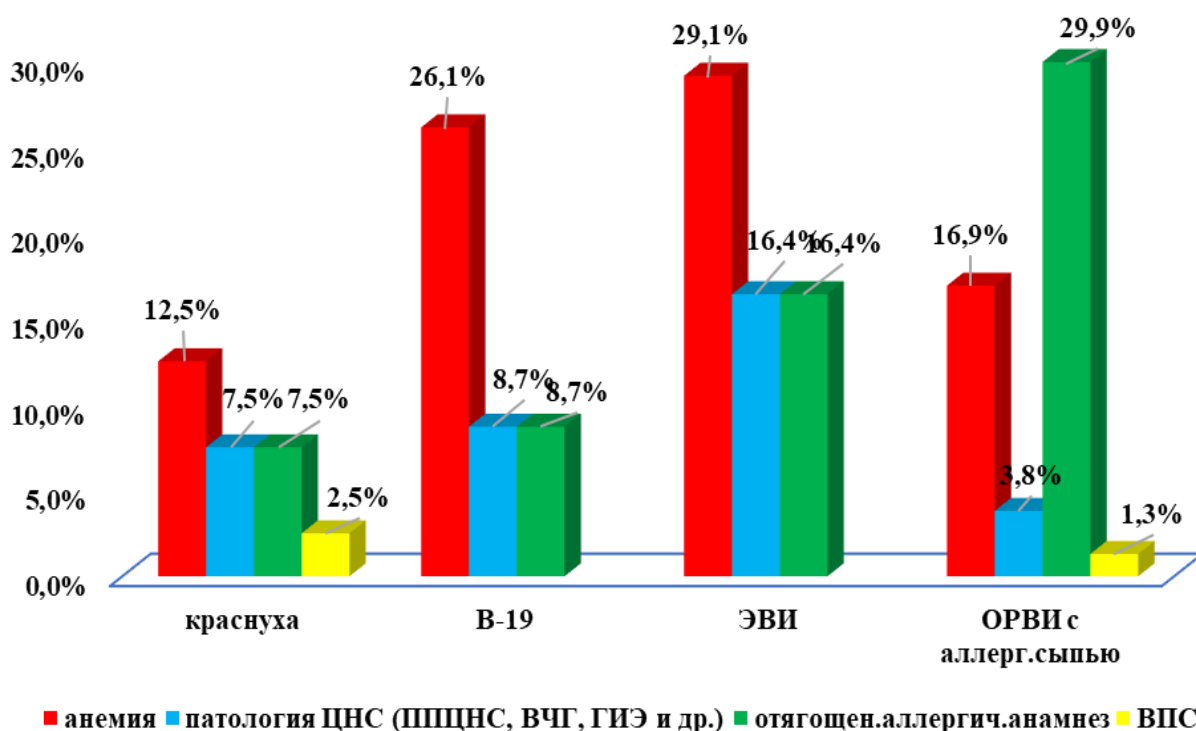


Рисунок 3.1.2.9 - Преморбидный фон больных с кореподобными экзантемами

Сопутствующая патология в анамнезе была выявлена в 43,5% случаев у больных парвовирусной инфекцией В-19 и была представлена следующими заболеваниями: анемией (26,1%); аллергическим дерматитом (8,7%), патологией нервной системы (ДЦП, ППЦНС, ВЧГ, эпилепсия и др.) – 8,7%.

В группе больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» отягощенный преморбидный фон был представлен такой патологией, как положительный аллергологический анамнез (29,9%), анемия (16,9%), патология со стороны ЦНС (ДЦП – 1,3%, судорожный синдром – 2,5%, гидроцефалия – 2,6%, ГИЭ – 1,3%, ВЧГ – 3,8%) и др. Из анамнеза жизни было установлено, что большинство детей (95,6%) находились на естественном вскармливании, беременность и роды в 87,0% случаев протекали без осложнений. Среди отягощенного преморбидного фона у детей с энтеровирусной инфекцией также

преобладала анемия, в 29,1% случаев, в 16,4% случаев параллельно отмечалась картина аллергического дерматита. Около 93,0% наблюдаемых нами пациентов были не вакцинированы по разным причинам.

Была разработана таблица дифференциальной диагностики кори и кореподобных экзантем у детей и подростков с учетом эпидемиологических данных, в которой представлены результаты проведенного анализа (табл. 3.1.2.1).

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

Критерии	Корь (n=619)	Краснуха (n=40)	Парвовирус- ная инфекция В-19 (n=46)	Энтеровирусная экзантема (n=57)	ОРВИ с аллергичес- кой 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.	1,3	7,5	8,7	16,4	29,9

Анамнез (%)					
Вакцинация (%)	28,1	15,0	65,2	7,0	22,8

Таким образом, анализируя полученные эпидемиологические данные в 5 группах инфекционных заболеваний (корь, краснуха, парвовирусная инфекция В-19, энтеровирусная экзантема, ОРВИ с аллергической сыпью), были получены следующие результаты (табл. 3.1.2.1.). В возрастном аспекте, дети до года жизни чаще всего (62,0%) отмечались в группе пациентов с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»; дети в возрасте от 1 года до 3-х лет – чаще (42,1%) наблюдались среди пациентов с энтеровирусной экзантемой; у детей в возрасте 4-9-ти лет чаще (39,2%) и в подростковой группе – 30,4% наблюдалась парвовирусная инфекция В-19; диагноз «краснуха» также чаще (52,5%) отмечался в подростковой группе (10-19 лет).

Мужской пол чаще (77,5%) регистрировался в группе пациентов с краснухой. Преобладание девочек среди больных с парвовирусной инфекцией предполагает наибольшую вероятность инфицирования среди молодых матерей, которые могут трансплацентарно передать инфекцию плоду. Среди пациентов с парвовирусной инфекцией В-19 чаще (67,4%) выявлялись организованные дети и подростки, т.к. вакцинация против этой инфекции не проводится.

Контакт с инфекционными больными чаще (60%) регистрировался среди больных с краснухой, которые в основном были городскими жителями. Сельские жители в 34,8% случаев были отмечены в группе пациентов с диагнозом парвовирусная инфекция В-19.

Среди фоновой патологии у детей и подростков анемия и патология ЦНС чаще всего (29,1%; 16,4%) регистрировалась у пациентов с энтеровирусной экзантемой. Среди пациентов с краснухой в 2,5% случаев выявлен порок сердца. И отягощенный аллергологический анамнез в 29,9% случаев регистрировался в группе больных ОРВИ с аллергической сыпью.

3.2. Клинико-лабораторные особенности кори и кореподобных 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, когда родители обращались за медицинской помощью в стационар (рисунок 3.2.1.1). В катаральном периоде заболевание рассматривалось как ОРВИ и лечение проводилось в амбулаторных условиях.

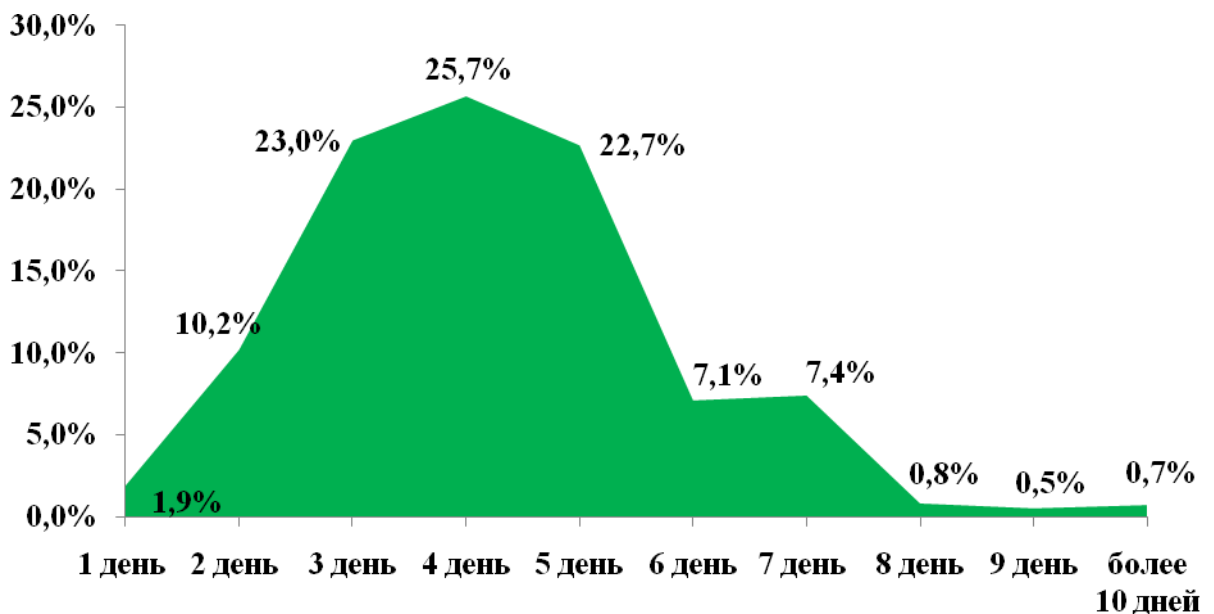


Рисунок 3.2.1.1 - Сроки поступления больных корью в РКИБ (дни)

При поступлении в стационар 60,6% больных корью обращались самостоятельно, без направления (рисунок 3.2.1.2). При направлении корь была диагностирована только в 24,7% случаев, в то же время в приемном отделении РКИБ диагноз кори был уточнен в 80,9% случаев, что говорит о большей

настороженности врачей инфекционного стационара в отношении кореподобных заболеваний и типичных проявлений заболевания.



Рисунок 3.2.1.2 - Диагноз при направлении и поступлении в стационар больных с корью

Диагноз краснухи выставлялся крайне редко (0,2%; 0,5%), как при направлении, так и при поступлении больных в стационар. Это было связано с тем, что в период с 2016 по 2019 годы Кыргызстан по данным ВОЗ преждевременно был объявлен страной, на территории которой произошла элиминация данного заболевания. В связи с этим настороженность к данному заболеванию была очень низкая. Пациентам, обратившимся за медицинской помощью в катаральном периоде кори, чаще всего выставлялся диагноз ОРВИ (6,8%; 10,3%), а также встречался такой диагноз, как ОРВИ+ОКИ (0,6%; 1,3%). Корь в катаральном периоде во многом напоминала картину аденовирусной инфекции, что и вызывало трудности в проведении дифференциальной

диагностики. Также был отмечен диагноз ОРВИ с аллергической сыпью (1,1%; 2,6%), т.к. характер аллергических высыпаний был пятнисто-папулезным, который бывает и при кори. Эпидемическая инфекция встречалась при направлении и поступлении в стационар в диагнозах в 1,8% и 1,2% случаев. Эти данные свидетельствуют об актуальности проблемы диагностики кореподобных экзантем на сегодняшний день, и требует разработки алгоритма ведения пациентов с кореподобной сыпью.

В то же время, среди клинических диагнозов кори микст-инфекция с другими заболеваниями была зарегистрирована в 10,7% случаев (рисунок 3.2.1.3).

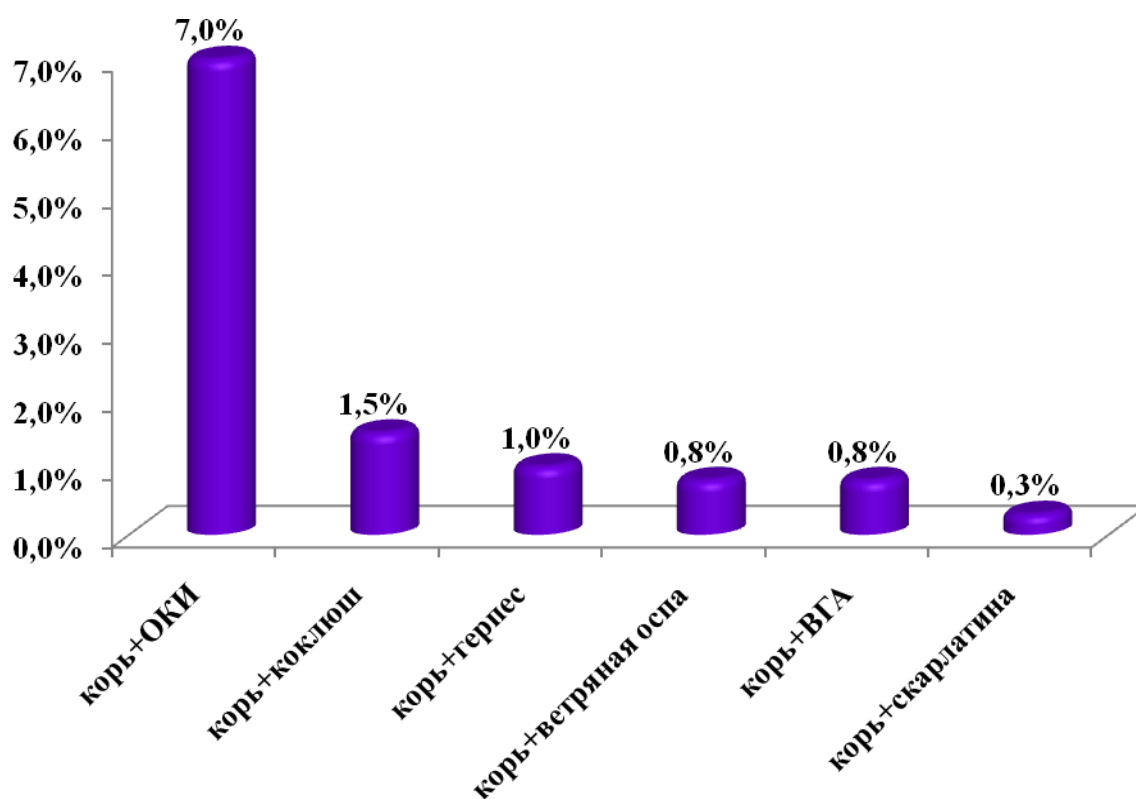


Рисунок 3.2.1.3 - Частота встречаемости микст-инфекции кори среди больных, поступивших в РКИБ

Спектр микст-инфекции был достаточно широким. В 7,0% случаев был выставлен диагноз «корь+ОКИ», в 1,5% случаев – «корь+коклюш». В данном случае пациенты с диагнозом «коклюш» длительно находились на

стационарном лечении в РКИБ и корь наслои́лась в качестве внутрибольничной инфекции. Также встречались такие сочетанные формы заболевания, как «корь+герпетическая инфекция, ветряная оспа» - 1,8%, «корь+ВГА» - 0,8%, «корь+скарлатина» - 0,3%. Формирование микст-инфекции было обусловлено также наложением кори на другие инфекционные заболевания, с которыми больные лечились в РКИБ.

По тяжести заболевания отмечено преобладание тяжелых форм болезни (62,4% - 386 случая кори). При оценке частоты тяжелых форм кори в зависимости от возраста (рисунок 3.2.1.4), нами выявлено, что тяжелые формы встречались одинаково часто как у детей до года, так и у детей от года до 10 лет жизни, а у подростков преобладали среднетяжелые формы.

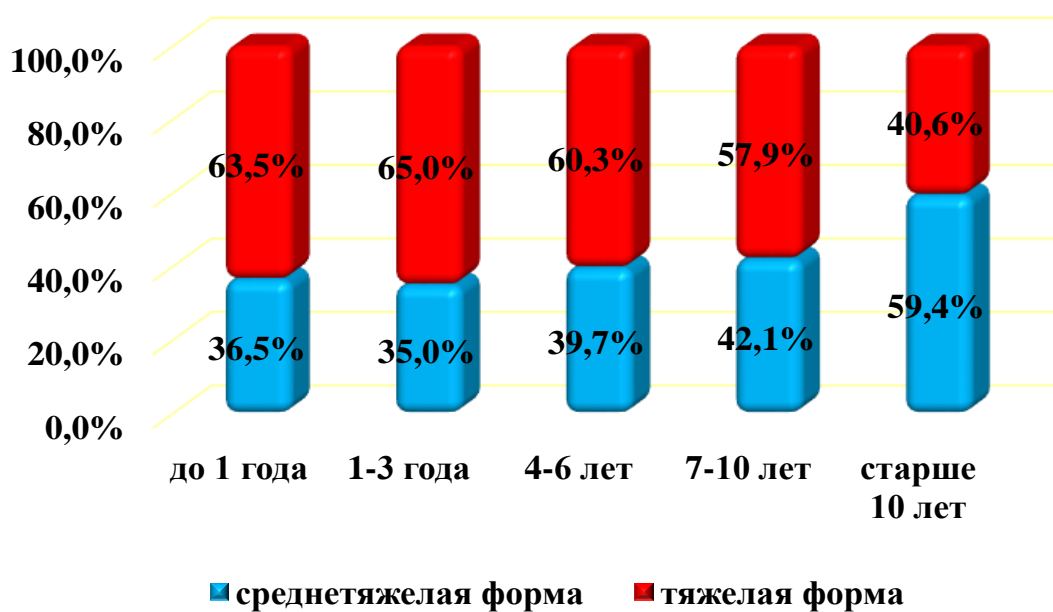


Рисунок 3.2.1.4 - Распределение тяжелых форм кори в зависимости от возраста

По тяжести состояния в РИТ получали лечение 20 (4,1%) больных корью. В 2,1% случаев была зарегистрирована атипичная геморрагическая форма кори, которая также относится к тяжелой форме болезни. Среднее пребывание в РИТ больных с корью составило $3,3 \pm 0,6$ дней. Повторное поступление в стационар из-за внутрибольничного инфицирования корью было зарегистрировано в 2,5%

случаев. Эти больные ранее лечились в стационаре по поводу других детских инфекционных заболеваний и попали в контакт с корью. Одновременно с корью диагностировались и другие внутрибольничные инфекции (1,8% случаев), из них ОКИ – 1,0%, ОРВИ – 0,8% случаев.

Для типичной кори была характерна периодичность течения заболевания. В клинике выделяли четыре основных периода: инкубационный, катаральный, период высыпаний и период пигментации или реконвалесценции.

В катаральном периоде острое начало болезни отмечено у всех (100,0%) больных с корью. Заболевание начиналось с подъема температуры и умеренно выраженных симптомов интоксикации. Только 18,9% случаев корь протекала на фоне субфебрильной температурой тела, в 81,1% - температура поднималась до фебрильных цифр (рисунок 3.2.1.5). Средняя продолжительность лихорадки составила $4,6 \pm 0,1$ дней, длительность интоксикации сохранялась $5,5 \pm 0,1$ дней.

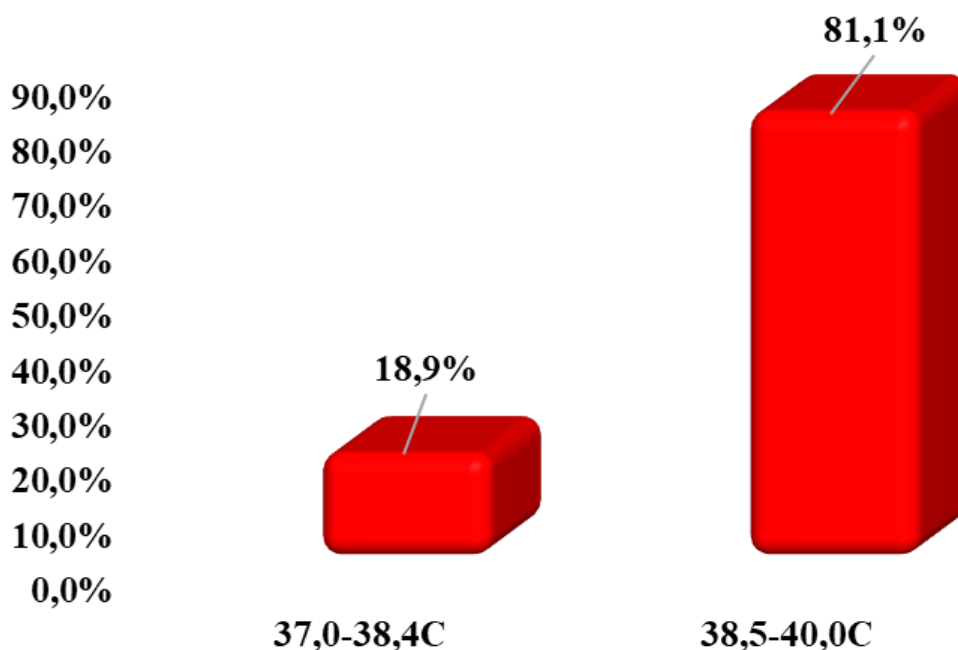


Рисунок 3.2.1.5 - Уровень лихорадки больных корью детей и подростков

Катаральный период кори характеризовался яркой клиникой глазных симптомов, так конъюнктивит регистрировался в 98,4% случаев кори, склерит – 96,6%, светобоязнь – 95,6%. Помимо глазных симптомов катаральный синдром

был также представлен кашлем и насморком (99,4%). Преобладала умеренная гиперемия зева (86,4%), яркая гиперемия и отечность ротоглотки отмечалась лишь в 13,1% случаев и была больше обусловлена наслоением внутрибольничной ОРИ, либо присоединением вторичной бактериальной флоры (рисунок 3.2.1.6).



Рисунок 3.2.1.6 - Частота основных симптомов кори у больных, находившихся на стационарном лечении в РКИБ

Также при этом в 16,8% случаев при осмотре была выявлена зернистость задней стенки ротоглотки, гипертрофия небных миндалин – 10,0%. Боль в горле отмечалась только в 3,3% случаев у детей более старшего возраста и подростков. Синдром крупа, как проявление кори (ранний круп) в катаральном периоде регистрировался в 14,5% случаев и характеризовался триадой симптомов: грубым «лающим» кашлем, осиплостью голоса, инспираторной одышкой. В 24,9% случаев на фоне выраженной интоксикации у детей

отмечалась рвота, миалгия и артралгия встречалась в 0,7% случаев кори. У 1,2% пациентов на фоне выраженной интоксикации при развитии осложнений (пневмонии) выявлена гепатомегалия, увеличения селезенки не было.

Невыраженная лимфаденопатия (увеличение подчелюстных и переднешейных лимфоузлов) регистрировалась при кори только в 3,3% случаев наблюдаемых нами больных. Диарея, как проявление клиники кори в катаральном периоде, была выявлена у 33,6% (208) больных. В 21,0% (130) случаев, у детей старшего возраста и подростков, диарея сопровождалась жалобами на боли в животе. О жалобах детей раннего возраста судить было сложно.

Симптом Филатова-Бельского-Коплика был зафиксирован при кори в 76,9% случаев, что связано с кратковременностью данного симптома. Коревая энантема появлялась в конце катарального периода кори и сохранялась в течение 1-2-х дней периода высыпаний. В случае позднего поступления пациента с корью, данный патогномичный признак кори зафиксировать не удавалось.

Период высыпаний характеризовался усилением симптомов интоксикации и нарастанием всех катаральных симптомов, и появлением характерных высыпаний. Характер высыпаний в 99,4% случаев был пятнисто-папулезный, в 0,3% случаев была отмечена на теле мелкопятнистая сыпь. Одновременно с пятнисто-папулезными высыпаниями геморрагические элементы на коже были зарегистрированы в 2,1% случаев больных с корью. В основном (99,5%) для больных корью была характерна этапность появления высыпаний, сверху вниз. В первый день периода высыпаний сыпь регистрировалась в заушной области, на лице, шее. На второй день высыпания спускались на туловище и верхние конечности, и к 3-му дню коревая экзантема распространялась по всему телу. В некоторых случаях обильные высыпания на коже имели тенденцию к слиянию, но, в целом, общий фон кожи у пациентов не изменялся. Кожный зуд был зарегистрирован лишь в 1,4% случаев кори, т.к. в 0,5% случаев на фоне кори развивался еще и аллергический дерматит, в связи

с использованием некоторых лекарственных препаратов. Длительность сохранения высыпаний при кори в среднем составила $3,6 \pm 0,05$ дней.

После периода высыпаний у пациентов с корью наблюдался следующий клинический период - пигментации. При этом пигментация на коже описывалась в 96,4% (597) наблюдаемых нами случаев.

Из-за длительного пребывания в стационаре у 70,6% (437) пациентов с диагнозом корь регистрировали специфическое «отрубевидное» шелушение кожи после угасания пятнисто-папулезных высыпаний. Как правило, шелушение кожных покровов возникало в среднем на $4,1 \pm 0,1$ день с момента появления сыпи, т.е. в периоде пигментации. Интенсивность пигментации и длительность ее сохранения зависела от обилия высыпаний и фона кожи.

С учетом развития посткоревой анергии, у большинства (349 – 56,4%) больных корью регистрировалось развитие осложнений, обусловленных присоединением вторичной бактериальной флоры (рисунок 3.2.1.7).

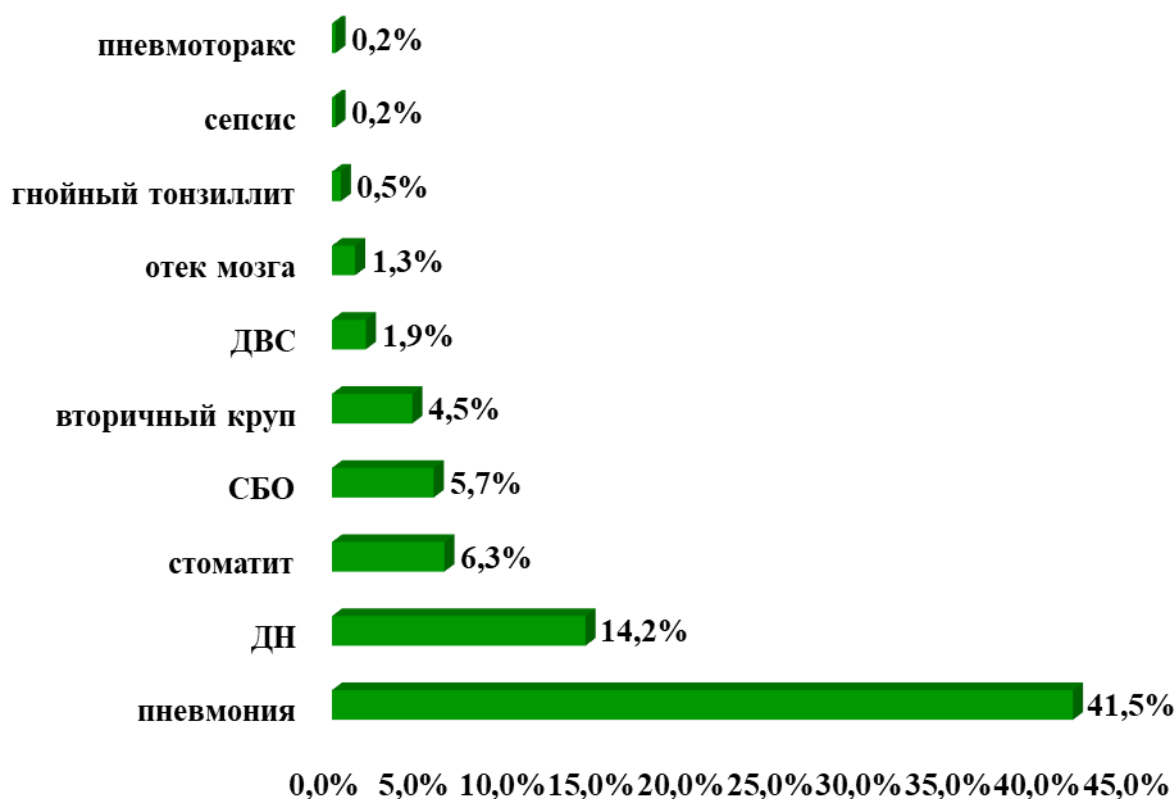


Рисунок 3.2.1.7 - Частота развития осложнений при кори у детей и подростков

Наиболее часто регистрировалось такое осложнение, как пневмония (41,5%). При этом явления дыхательной недостаточности отмечалось в 14,2% случаев болезни. Синдром бронхиальной обструкции, как осложнение в катаральном периоде болезни и в периоде высыпаний, был зарегистрирован в 5,7% случаев (35 пациентов). Под диагнозом СБО нельзя исключить суперинфекцию ОРВИ, а также невыявленную пневмонию, особенно у детей раннего возраста. Вторичный круп как осложнение кори в периоде высыпаний, развивался у 4,5% (28) больных с корью. Одним из частых осложнений кори был стоматит (6,3%-39). Реже регистрировались такие грозные осложнения, как ДВС (1,9%), отек головного мозга (1,3%), пневмоторакс и сепсис (0,2%). Пациенты с угрожаемыми жизни осложнениями получали лечение в РИТ, при этом в 0,6% (4) случаев отмечался неблагоприятный, летальный исход болезни.

Для лабораторного подтверждения кори, по рекомендации ВОЗ, необходимо использовать серологический метод (ИФА) или молекулярно-биологический метод (ПЦР). При этом забор материала для ИФА исследования должен производиться от 5-го до 28-го дня болезни, а для проведения ПЦР отбор проб клинического материала (моча, носоглоточные смывы, ликвор) для исследований проводится на 1–3 день с момента появления высыпаний у больного.

Лабораторно 306 (49,4%) человек из наблюдаемой нами группы были обследованы методом ИФА крови с положительным показателем на IgM и ПЦР. В 50,6% (313 человек) случаях анализ крови на корь не брали, и заключительный диагноз был выставлен клинико-эпидемиологически (рисунок 3.2.1.8).



Рисунок 3.2.1.8 - Удельный вес лабораторно подтвержденной кори

В большинстве наблюдаемых нами случаев кори проводили исследования общего анализа крови при поступлении больного в стационар и в динамике, перед выпиской. В общем анализе крови средние показатели составили: Нв=118,5±0,5 г/л; эритроциты=3,8±0,01; ЦП=0,89±0,002; лейкоциты=7,03±0,1; п/я=3,1±0,07; с/я=44,6±0,6; эозинофилы=1,5±0,1; лимфоциты=45,6±0,6; моноциты=7,1±0,09 (табл. 3.2.1.1).

По результатам общего анализа крови выявлена незначительная анемия, лимфоцитоз, нарастание нейтрофильного звена в динамике на фоне развития бактериальных осложнений.

Также проводился биохимический анализ крови с определением почечных тестов, содержания белка крови, холестерина, сахара, ПКТ, факторов свертывания крови, электролитного состава крови и т.д. (табл. 3.2.1.2)

Выявлена гипопротейнемия, гипокалиемия, повышение ПКТ, особенно у больных с развитием бактериальных осложнений.

Таблица 3.2.1.1 - Показатели общего анализа крови у больных с корью

Показатели общего анализа крови	При поступлении M±m (min-max)	При выписке M±m (min-max)	P
Гемоглобин (г/л)	118,5±0,5 73-188	114,1±2,1 79-145	P<0,05
Эритроциты (x10 ¹² кл/л)	3,8±0,01 2,0-5,5	3,6±0,06 2,8-4,6	P<0,05
ЦП	0,8±0,002 0,7-1,1	0,9±0,009 0,7-1,0	P<0,05
Лейкоциты (x10 ⁹ кл/л)	7,0±0,1 1,9-34,8	9,3±0,4 3,4-17,8	P<0,05
П/я (%)	3,1±0,07 1-16	3,8±0,2 2-10	P<0,05
С/я (%)	44,6±0,6 7-86	46,4±2,4 18-83	P>0,05
Эозинофилы (%)	1,4±0,1 0-9	1,3±0,1 1-2	P>0,05
Лимфоциты (%)	45,6±0,6 8-84	45,6±2,3 10-79	P>0,05
Моноциты (%)	7,1±0,09 1-18	5,7±0,3 0-11	P<0,05
СОЭ (мм/ч)	7,5±0,2 1-40	9,8±1,2 2-50	P<0,05
Тромбоциты (x10 ⁹ кл/л)	230,0±5,2 89-634	330,8±29,3 181-756	P<0,05
Гематокрит (%)	34,1±1,1 25,5-43,6	32,1±1,2 27,0-40,0	P>0,05

Таблица 3.2.1.2 - Показатели биохимического анализа крови у больных с корью

Показатели общего анализа крови	При поступлении M±m (min-max)	При выписке M±m (min-max)	P
Общий белок крови (г/л)	60,9±1,3 50,0-74,0	58,9±1,9 52,5-66,0	P>0,05
ПТИ (%)	92,8±1,9 52,9-105,0	99,7±2,8 95,2-105,0	P<0,05
ПТИ время (сек.)	18,6±0,2 17-20	18,5±0,2 18-19	P>0,05
Фибриноген (г/л)	370,4±22,1 309,0-416,1	388,0±22,0 388,0-389,0	P>0,05
Мочевина (ммоль/л)	3,9±0,2 1,8-8,1	4,0±0,5 2,0-7,2	P>0,05
Остаточный азот (ммоль/л)	14,4±0,6 9,0-24,0	15,5±1,2 10,0-22,1	P>0,05
Креатинин (ммоль/л)	68,0±4,0 33,0-138,0	67,7±7,2 33,0-120,0	P>0,05
Сахар крови (ммоль/л)	5,1±0,2 3,0-8,0	4,6±0,5 1,8-9,3	P>0,05
K ⁺ (ммоль/л)	3,6±0,1 3,0-5,5	1,1±0,03 1,0-7,0	P<0,05
Na ⁺ (ммоль/л)	112,8±18,3 3,6-136,0	150,5±0,5 150,0-151,0	P<0,05
Mg ²⁺ (ммоль/л)	0,8±0,03 0,6-1,1	0,9±0,1 0,7-1,1	P>0,05
Ca ²⁺ (ммоль/л)	1,6±0,09 0,8-2,4	1,8±0,05 1,6-2,1	P<0,05
ПКТ (нг/мл)	3,1±1,3 0,07-25,0	2,9±2,0 0,14-25,0	P>0,05
СРБ (мг/л)	5,7±1,9 1-18	-	
Амилаза крови (ед/л)	36,0±0,002 36-37	-	
Холестерин (ммоль/л)	3,1±0,1 3,0-3,4	-	

В качестве инструментальной диагностики пневмонии при кори проводилась рентгенография органов грудной клетки в 159 случаях (25,7%), когда требовалось подтвердить или исключить пневмонию и другие осложнения со стороны органов грудной клетки. При этом из них в 20,4% случаев была установлена пневмония, в остальных случаях регистрировались признаки бронхита. Всего пневмония как осложнение кори была зарегистрирована у 257 больных (41,5%), 126 (20,4%) – пневмония подтверждена рентгенологически, у 131 пациента (21,1%) - пневмония была выставлена клинически. У 69 (11,1%) больных в качестве инструментального метода по показаниям проводилось ультразвуковое исследование внутренних органов. Среднее пребывание в стационаре составило в пределах $6,4 \pm 0,12$ дней. Исход заболевания (рисунок 3.2.1.9) 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 из-за тяжести состояния и развившихся осложнений (летальный), 2 пациента были переведены в другие стационары в связи с развитием осложнений или отягощенной сопутствующей патологии.

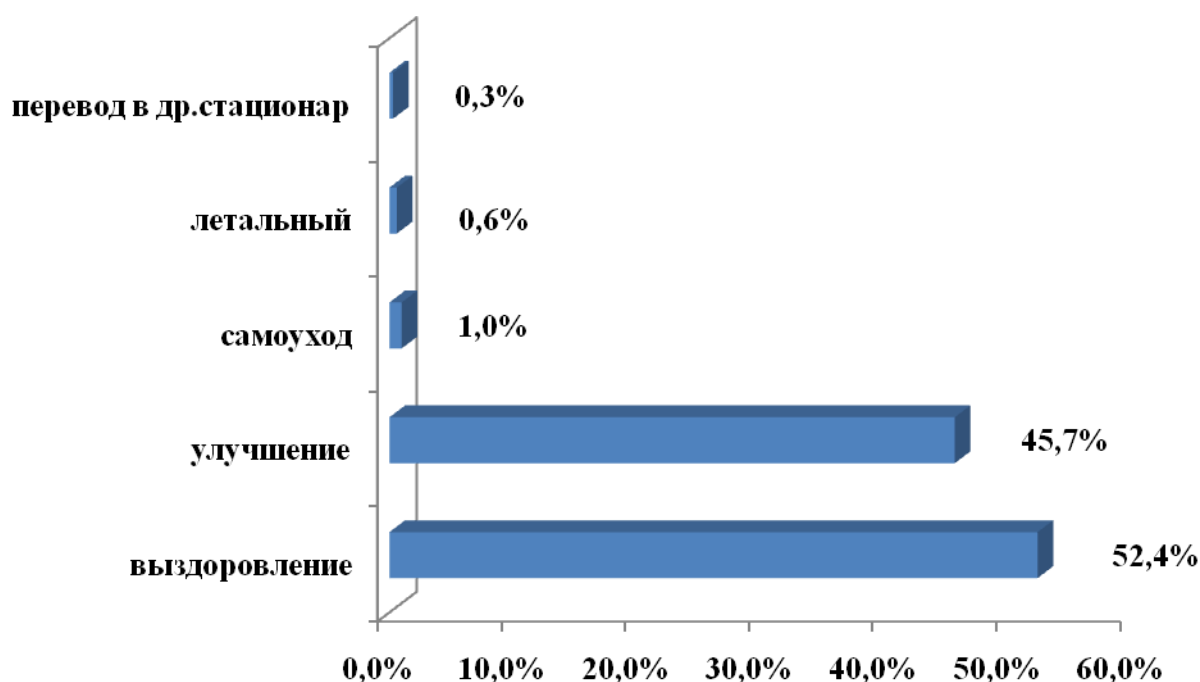


Рисунок 3.2.1.9 - Исход заболеваний у пациентов с диагнозом корь

Показанием для выписки больного было клиническое выздоровление, а также сроки контагиозности с учетом осложнений.

Среди 4-х пациентов, больных корью с летальным исходом 3 случая были зарегистрированы в 2018 году и 1 летальный случай - в 2019 году. 3 ребенка были в возрасте до 1 года жизни (5, 6, 7 месяцев) и 1 ребенок старше года (1 год 1 месяц), что подтверждает высокий риск неблагоприятного исхода у детей раннего возраста. Также не выявлено влияние места проживания на развитие неблагоприятного исхода больного с корью (2 ребенка проживали в городе и 2 были жителями сельской местности).

У 3-х детей в анамнезе был выявлен контакт с больным корью. Дети из этой группы поступали в стационар в поздние сроки болезни ($4,5 \pm 0,5$ дней), уже в периоде высыпания, а до этого пациенты получали лечение как при ОРВИ в домашних условиях. 3-е детей поступили сразу в РКИБ по тяжести состояния, минуя первичное звено здравоохранения. В качестве фоновой патологии у 3-х умерших детей зарегистрирована анемия, у 1 ребенка была патология ЦНС гидроцефалия. Несмотря на то, что все дети были доношенными, 3-е из них не успели получить прививку против кори по возрасту, ребенок старше года не был привит из-за тяжелой патологии ЦНС. Клинически корь сопровождалась выраженными симптомами интоксикации, высокой лихорадкой, появлением пятнисто-папулезных высыпаний, и у 1 ребенка с первых дней поступления на фоне пятнисто-папулезной сыпи были геморрагические элементы. У 3-х детей отмечалась диарея. В качестве осложнений у всех детей зарегистрирована пневмония, в 2-х случаях отмечалось увеличение печени, как показатель сердечно-сосудистой недостаточности, у 1 ребенка наблюдался тяжелый синдром бронхиальной обструкции. Лабораторное подтверждение диагноза кори методом ИФА было в 2-х случаях, у 2-х пациентов из 4-х умерших диагноз кори выставлен на основании клинико-эпидемиологических данных.

У всех 4-х пациентов на высоте интоксикации развился гипоксический отек головного мозга, развился ДВС-синдром. Среднее пребывание больных в стационаре составило $6,0 \pm 3,1$ дней.

На основании регрессионного анализа были рассчитаны клинико-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, наложения внутрибольничной инфекции (ОКИ, ОРИ), резко выраженной интоксикации, развитии осложнений, наличие геморрагических элементов сыпи, диареи.

На основании проведенных расчетов критерия Крамера, Чупрова, Пирсона выявлена сильная связь развития тяжелых форм кори с осложнениями.

Таким образом, дети с корью в основном поступали в разгар болезни ($4,2 \pm 0,068$ день болезни). При направлении корь была диагностирована только в 24,7% случаев, а в инфекционном стационаре диагноз кори был уточнен в 80,9% случаев, что говорит о типичных клинических проявлениях болезни в более поздние сроки поступления. В то же время диагноз краснухи выставлялся крайне редко (0,2%; 0,5%), как при направлении, так и при поступлении больных в стационар в связи с тем, что в 2019 году Кыргызстан преждевременно был объявлен страной, на территории которой произошла элиминация данного заболевания и настороженность к данному заболеванию была очень низкая.

Пациентам, обратившимся за медицинской помощью в катаральном периоде кори, чаще всего выставлялся диагноз ОРВИ (6,8%; 10,3%) или ОРВИ+ОКИ (0,6%; 1,3%). Энтеровирусная инфекция встречалась при направлении и поступлении в стационар в диагнозах в 1,8% и 1,2% случаев.

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

Спектр микст-инфекции в период эпидемии кори был достаточно широким и увеличивался за счет наложения внутрибольничной инфекции. Эти данные свидетельствуют об актуальности проблемы диагностики кореподобных экзантем и необходимости разработки алгоритма ведения пациентов с кореподобной сыпью.

Отмечено преобладание тяжелых форм болезни (62,4% - 386 случая кори). При оценке частоты тяжелых форм кори в зависимости от возраста, нами выявлено, что тяжелые формы встречались чаще у детей до 10 лет жизни, а у подростков преобладали среднетяжелые формы.

С учетом развития угнетения иммунитета, у большинства (349 – 56,4%) больных корью регистрировалось развитие осложнений, обусловленных присоединением вторичной бактериальной инфекции. Наиболее часто регистрировалось 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%). Пациенты с угрожаемыми жизни осложнениями получали лечение в РИТ, при этом в 0,6% (4) случаев отмечался неблагоприятный, летальный исход болезни. Лабораторно 306 (49,4%) человек из наблюдаемой нами группы были обследованы методом ИФА и ПЦР крови. В 50,6% (313 человек) случаях диагноз был выставлен клинико-эпидемиологически. По результатам анализа крови выявлена незначительная анемия, лимфоцитоз, нарастание нейтрофильного звена в динамике, гипопропротеинемия, гипокалиемия, повышение ПКТ, особенно у больных с развитием бактериальных осложнений. Исход заболевания 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 клинико-эпидемиологические и гематологические показатели риска развития тяжелой формы кори, которая представляла угрозу для жизни больных. Результаты,

полученные в процессе проведенного анализа, свидетельствуют о том, что риск развития тяжелой формы кори возможен у непривитых против кори детей различного возраста, с отягощенным преморбидным фоном, с выраженными симптомами лихорадки, интоксикации, при наличии диареи и развитии осложнений, особенно связанных с поражением респираторного тракта, при наличии анемии.

3.2.2. Клинико-лабораторные особенности краснухи

В среднем, больные с краснухой поступали в стационар на $3,7 \pm 0,5$ день болезни, т.к. для них не была характерна периодичность болезни, как при кори (рисунок 3.2.2.1).

При поступлении в РКИБ направительный диагноз «краснуха» был выставлен у 40,0% больных, также фигурировали такие диагнозы, как «корь» - 45,0%, «ОРВИ с аллергической сыпью» - 7,5%, «энтеровирусная инфекция» - 5,0%, «сыпь неясного генеза» - 2,5%, в 2,5% случаев прозвучал диагноз «коровая краснуха», даже «инфекционный мононуклеоз» - 2,5%, при котором кроме сыпи выражена реакция шейных лимфоузлов.

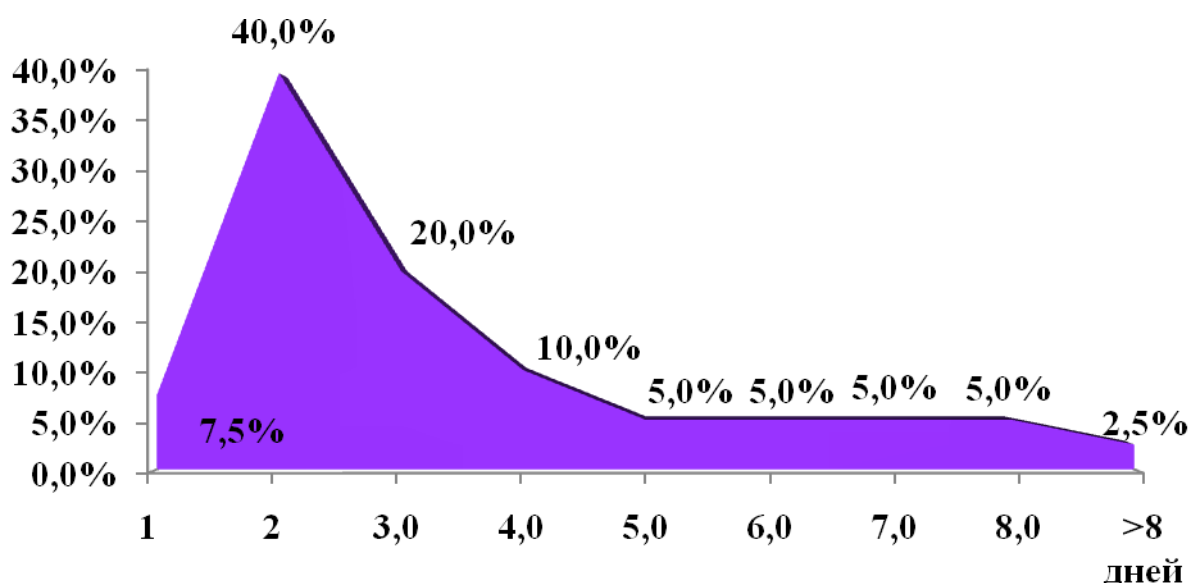


Рисунок 3.2.2.1 - Сроки поступления больных краснухой в стационар

Сразу в стационар, минуя первичное звено, поступило 30,0% больных краснухой. Как при направлении, так и при поступлении спектр выставляемых пациентам диагнозов был достаточно широким и разнообразным. Это было обусловлено сложностью дифференциальной диагностики краснухи в ранние сроки болезни от других кореподобных заболеваний (рисунок 3.2.2.2).

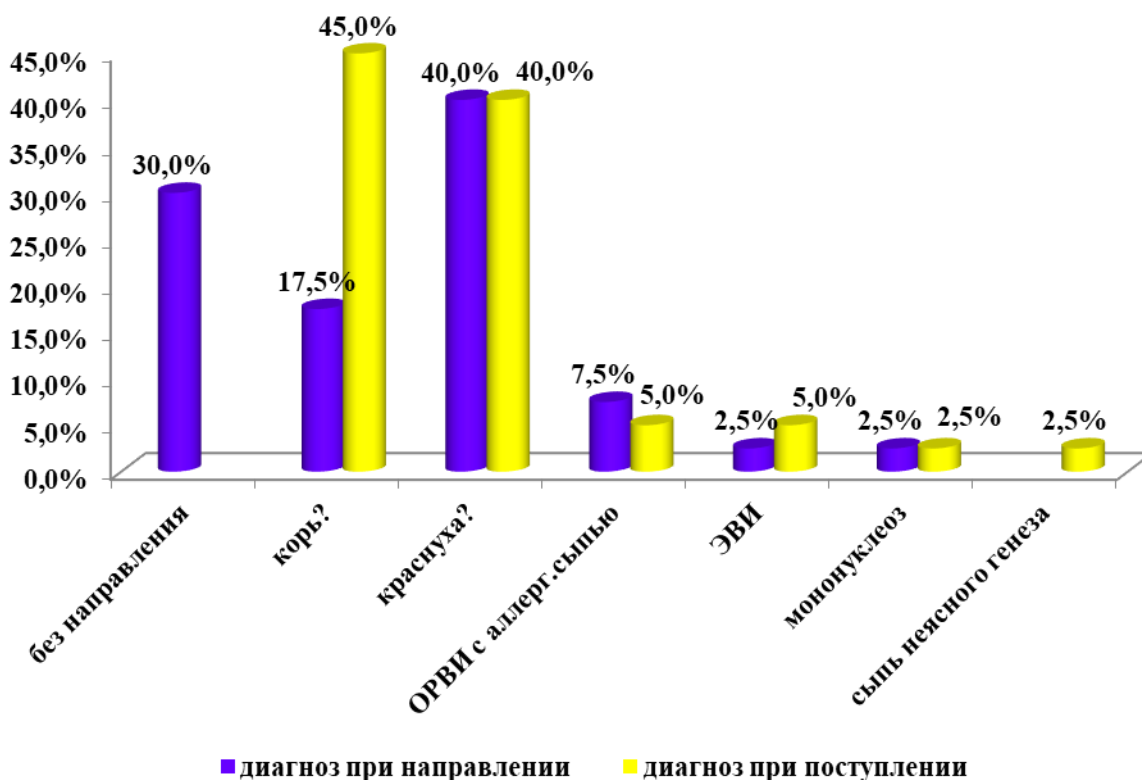


Рисунок 3.2.2.2 - Диагнозы при направлении и поступлении у больных с краснухой

При определении тяжести краснухи среднетяжелая форма составила 82,5% случаев, тяжелая – лишь 17,5%, из них ни один ребенок не был переведен в РИТ (рисунок 3.2.2.3). Отсутствие больных с легкой формой краснухи среди наблюдаемых нами пациентов в стационаре было не достоверным из-за того, что легкие формы заболевания не подлежат

госпитализации и могли лечиться в домашних условиях, за исключением лиц из организованных коллективов.

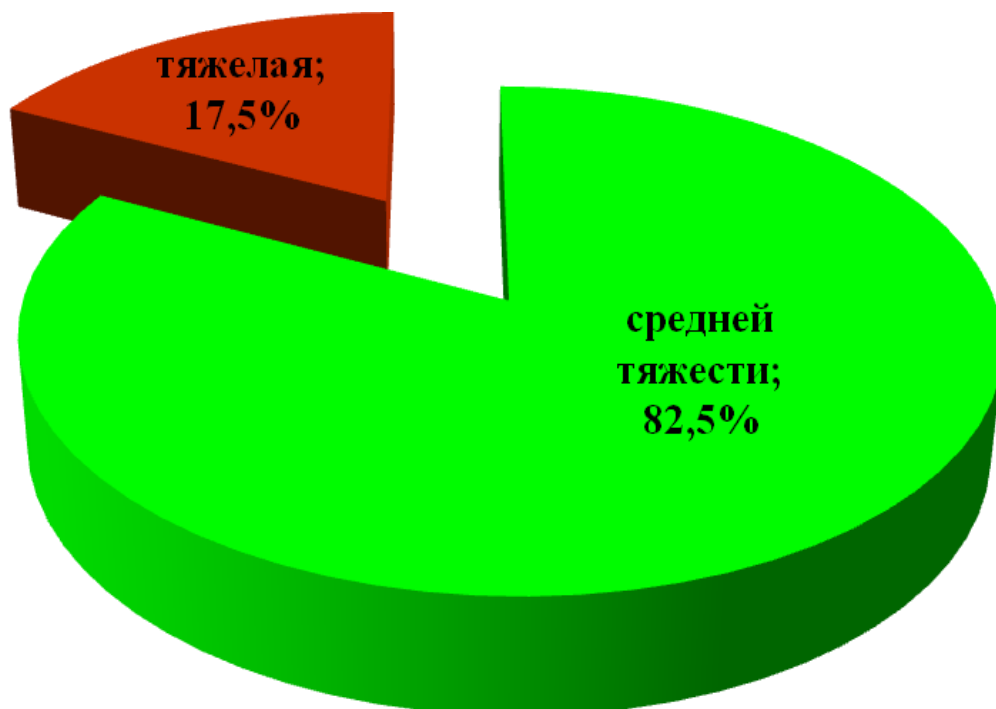


Рисунок 3.2.2.3 - Тяжесть больных с диагнозом краснуха, находившихся на стационарном лечении в РКИБ

Так, к примеру, среди наблюдаемых нами больных краснухой 52,5% пациента были организованными, тяжесть болезни у них в ряде случаев была завышена для обоснования госпитализации, хотя по эпидемиологическим показаниям они и так должны были быть госпитализированы с любой формой тяжести краснухи.

Заболевание начиналось чаще всего (67,5%) с субфебрильной температуры тела (рисунок 3.2.2.4). При краснухе не было зарегистрировано симптома Филатова-Бельского-Коплика.

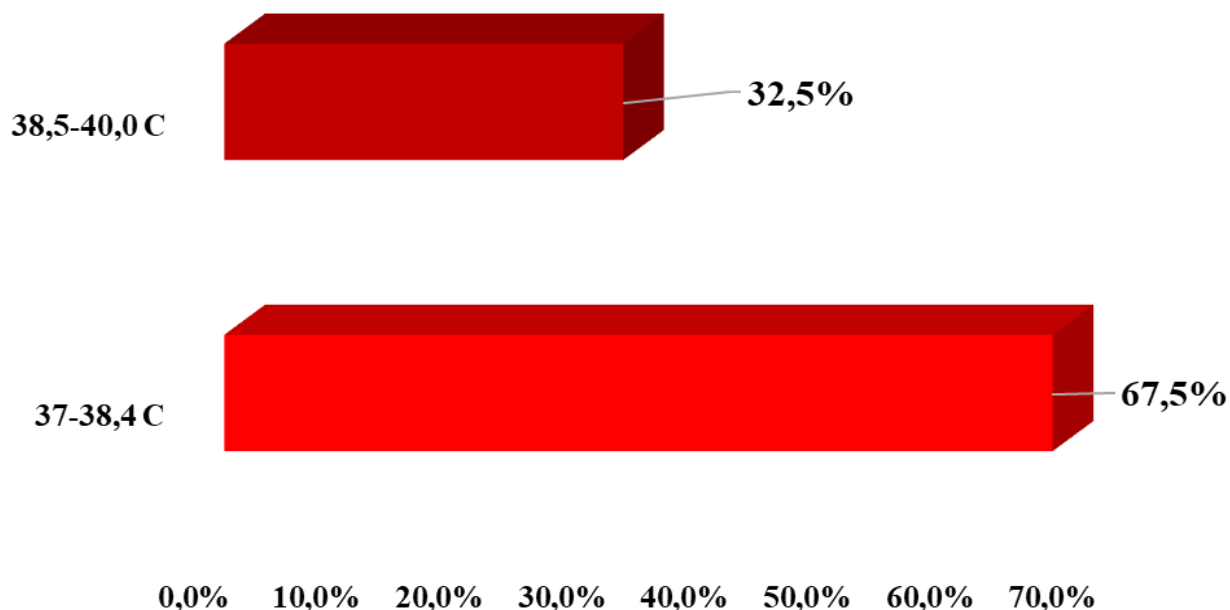


Рисунок 3.2.2.4 - Выраженность лихорадки при краснухе

Длительность лихорадочного периода и других симптомов интоксикации обычно не превышала 3-х дней от начала заболевания в 79,5% случаев, т.е. в среднем составила $2,9 \pm 0,2$ дня (рисунок 3.2.2.5).

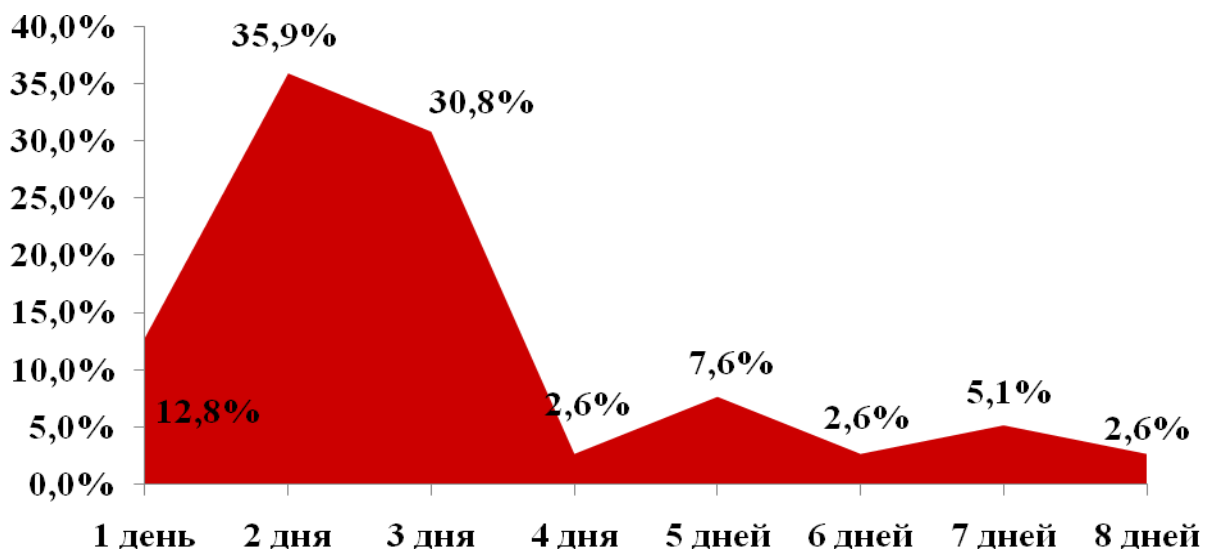


Рисунок 3.2.2.5 - Длительность лихорадки у больных краснухой детей и подростков

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% больных краснухой (рисунок 3.2.2.6).



Рисунок 3.2.2.6 - Частота основных симптомов при краснухе у больных, находившихся на стационарном лечении в РКИБ

Высыпания при краснухе, в основном, появлялись на коже в 1-2-й дни болезни ($2,3 \pm 0,2$ дня) одновременно со слабо- или умеренно выраженными катаральными явлениями и распространялись по всему телу одномоментно, с максимальной концентрацией на разгибательных поверхностях конечностей и спине (рисунок 3.2.2.7).

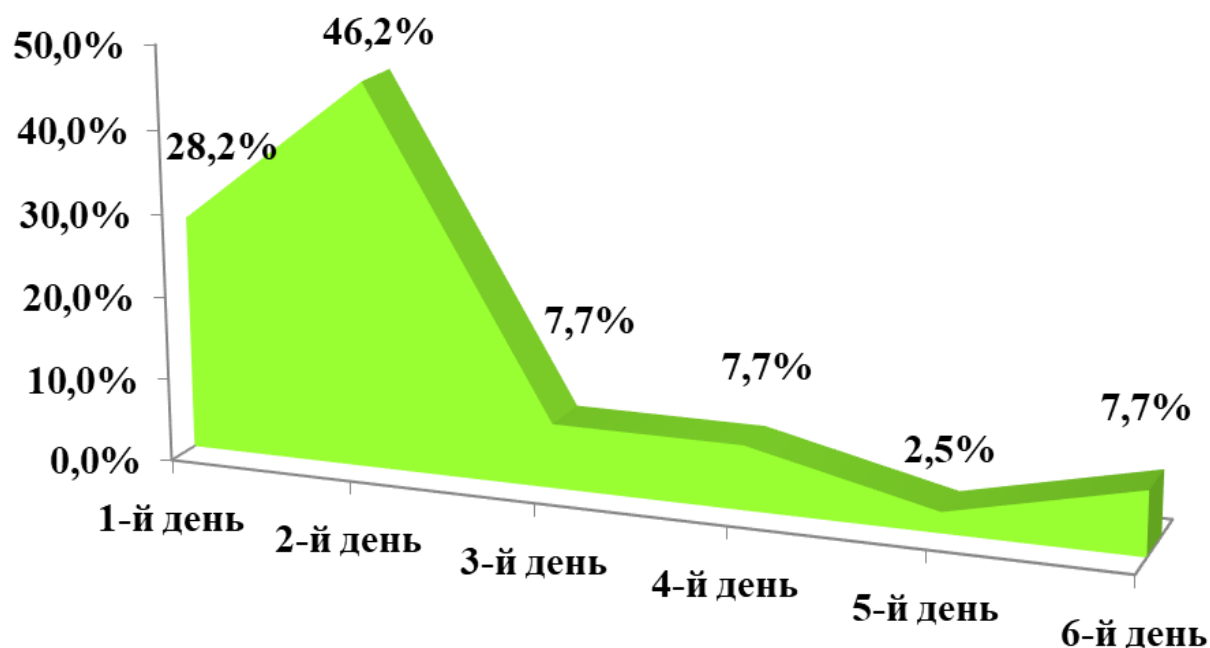


Рисунок 3.2.2.7 - Сроки появления высыпаний при краснухе у детей и подростков

Описывая характерные высыпания на коже больных краснухой, установлено, что в 62,5% случаев сыпь была мелко-пятнистой, у 27,5% больных она была мелкая, но пятнисто-папулезная и мало отличалась от высыпаний при легкой форме кори (рисунок 3.2.2.8).

В 7,5% случаев сыпь имела пятнисто-папулезный характер с геморрагическим компонентом, при этом биохимические показатели крови (протромбиновый индекс, тромбоциты, факторы свертывания крови) оставались в пределах возрастной нормы. 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.

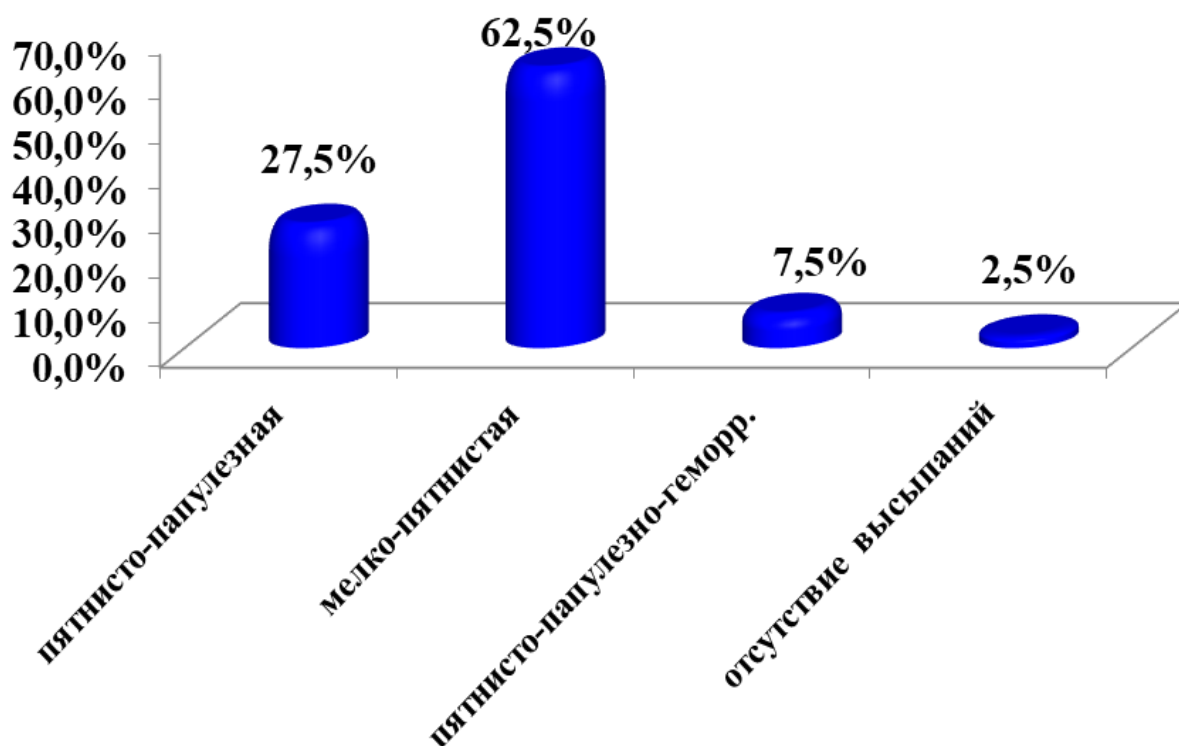


Рисунок 3.2.2.8 - Характер высыпаний у больных с краснухой

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. В нашем исследовании был зарегистрирован только один случай врожденной краснухи, который будет описан ниже.

Все случаи краснухи (100,0%) были подтверждены лабораторно методом ИФА (IgM), а также методом ПЦР. Так как IgM появляется в первые дни заболевания, достигает максимального уровня на 2-3 неделе и исчезает через 1-2 месяца, забор анализа крови проводили в первые дни поступления в стационар. Общий анализ крови в остром периоде болезни проводился всем пациентам с краснухой. В общем анализе крови наблюдались следующие

изменения: Hb=135,6±3,3; эритроциты – 4,0±0,06; лейкоциты – 7,8±0,6; п/я – 3,7±0,3; с/я – 44,5±3,0; эозинофилы – 2,3±0,5; лимфоциты – 45,7±2,7; моноциты – 4,8±0,4; СОЭ – 6,1±0,7. Картина периферической крови соответствовала типичной вирусной инфекции (табл. 3.2.2.1).

Таблица 3.2.2.1 - Показатели общего анализа крови при краснухе

Показатели общего анализа крови	При поступлении M±m (min-max)	При выписке M±m (min-max)	P
Гемоглобин (г/л)	135,6±3,3 94-170	131,8±7,5 118-156	P>0,05
Эритроциты (x10 ¹² кл/л)	4,0±0,06 3,0-4,6	4,1±0,07 4,0-4,4	P>0,05
ЦП	0,9±0,01 0,8-1,1	0,9±0,04 0,8-1,0	P>0,05
Лейкоциты (x10 ⁹ кл/л)	7,8±0,6 3,0-19,0	7,9±1,1 4,4-11,1	P>0,05
П/я (%)	3,7±0,3 1-12	2,7±0,3 2-3	P<0,05
С/я (%)	44,5±3,0 4,0-75,0	26,2±6,4 16-45	P<0,05
Эозинофилы (%)	2,3±0,5 1-6	2,3±1,3 1-5	P>0,05
Лимфоциты (%)	45,8±2,7 14,0-74,8	64,7±6,5 46-76	P<0,05
Моноциты (%)	4,9±0,4 1,0-14,0	4,4±0,8 2-6	P>0,05
СОЭ (мм/ч)	6,1±0,7 2-24	4,2±0,9 2-6	P>0,05
Тромбоциты (x10 ⁹ кл/л)	289,4±27,4 129,00-433,00	-	-

При биохимическом исследовании крови было отмечено снижение общего белка крови (табл. 3.2.2.2), остальные показатели были в пределах нормы.

Таблица 3.2.2.2 - Показатели биохимического анализа крови при краснухе

Показатели биохимического анализа крови	При поступлении M _{±m} (min-max)
Общий белок крови (г/л)	53,7±0,001 53,7-53,8
ПТИ (%)	86,4±11,4 75,0-97,8
ПТИ время (сек.)	18,4±0,001 18,40-18,5
мочевина (ммоль/л)	7,0±0,001 7,0-7,1
остаточный азот (ммоль/л)	21,7±0,001 21,70-21,8
креатинин (ммоль/л)	55,8±0,001 55,8-55,9
сахар крови (ммоль/л)	4,2±0,001 4,2-4,3
K ⁺ (ммоль/л)	3,4±0,001 3,4-3,5
Mg ²⁺ (ммоль/л)	0,9±0,001 0,9-0,92
Ca ²⁺ (ммоль/л)	2,0±0,001 2,0-2,1

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 были выписаны с выздоровлением (рисунок 3.2.2.9).

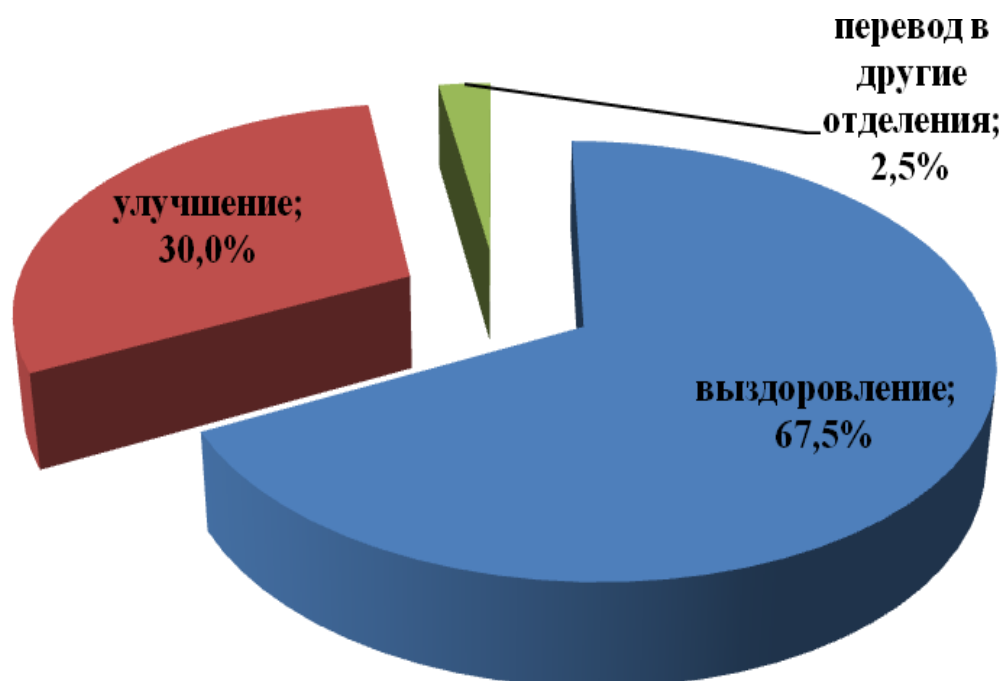


Рисунок 3.2.2.9 - Исход болезни у больных, госпитализированных в РКИБ с диагнозом, краснуха

При проведении сравнительного анализа клинико-лабораторных проявлений кори и краснухи были получены следующие данные (табл. 3.2.2.3).

Таким образом, патогномичным симптомом приобретенной краснухи является специфическая лимфаденопатия с увеличением заднешейных и затылочных лимфоузлов в 75,0% случаев краснухи.

Таблица 3.2.2.3 - Сравнительного анализа клинико-лабораторных проявлений кори и краснухи

Признаки	Корь (1-я гр.) M±m (n=619)	Краснуха (2-я гр.) M±m (n=40)	P
1	2	3	4
Тяжесть (%): тяжелая форма среднетяжелая форма	62,4 37,6	17,5 82,5	P<0,05 P<0,05
Лихорадка (%) 37,0-38,4 ⁰ C 38,5-39,0 ⁰ C	18,9 81,1	67,5 25,0	P<0,05 P<0,05
Длительность лихорадки и симптомов интоксикации (дни)	4,6±0,1	2,9±0,2	P<0,05
Гепатомегалия (%)	1,2	1,3	P>0,05
Конъюнктивит, склерит (%)	98,4	72,5	P<0,05
Светобоязнь (%)	95,6	32,5	P<0,05
Кашель, насморк (%)	99,2	55,0	P<0,05
Гиперемия зева (%): • слабая • умеренная • выраженная	0,5 86,4 13,1	2,5 92,5 5,0	P<0,05 P<0,05 P<0,05
Лимфаденопатия (%)	3,3	36,3	P<0,05
Вид высыпаний (%): • пятнисто-папулезная	99,4	27,5	P<0,05
Частота осложнений (%): • пневмония • гнойный тонзиллит • круп	56,4 41,5 0,8 6,3	20,0 12,5 5,0 2,5	P<0,05 P<0,05 P<0,05 P<0,05

1	2	3	4
Эритроциты ($\times 10^{12}$ кл/л)	3,8 \pm 0,01	4,0 \pm 0,06	P>0,05
Лейкоциты ($\times 10^9$ кл/л)	7,03 \pm 0,1	7,9 \pm 0,6	P>0,05
П/я (%)	3,1 \pm 0,07	3,7 \pm 0,3	P>0,05
С/я (%)	44,6 \pm 2,4	44,5 \pm 3,0	P>0,05
Эозинофилы (%)	1,5 \pm 0,1	2,3 \pm 0,5	P>0,05
Лимфоциты (%)	45,6 \pm 0,6	45,8 \pm 2,7	P>0,05
Моноциты (%)	7,1 \pm 0,09	4,9 \pm 0,4	P<0,05
СОЭ (мм/ч)	7,5 \pm 0,2	6,1 \pm 0,7	P>0,05
<i>Биохимический анализ крови:</i>			
Общий белок крови (г/л)	60,9 \pm 1,3	53,7 \pm 0,01	P>0,05
ПТИ (%)	92,7 \pm 1,9	86,4 \pm 11,4	P>0,05
Мочевина (ммоль/л)	3,9 \pm 0,2	7,0 \pm 0,01	P<0,05
Остаточный азот (ммоль/л)	14,4 \pm 0,6	21,7 \pm 0,01	P<0,05
Креатинин (ммоль/л)	68,0 \pm 4,0	55,8 \pm 0,01	P<0,05
Сахар крови (ммоль/л)	5,1 \pm 0,2	4,2 \pm 0,01	P>0,05
K ⁺ (ммоль/л)	3,7 \pm 0,1	3,4 \pm 0,01	P>0,05
Mg ²⁺ (ммоль/л)	0,8 \pm 0,03	0,9 \pm 0,001	P>0,05
Ca ²⁺ (ммоль/л)	1,6 \pm 0,09	2,0 \pm 0,01	P>0,05

При кори преобладали пятнисто-папулезные высыпания (99,4%; 27,5%), в то время как при краснухи – мелкопятнистые (62,5%; 0,3%), характерна одномоментность высыпаний, отсутствие пигментации и шелушение кожных покровов.

При краснухе преобладали среднетяжелые формы болезни, редкие осложнения со стороны респираторного тракта. Поэтому достоверно короче была длительность пребывания в стационаре. В то же время в лабораторных показателях достоверных различий у больных с корью и краснухой не было выявлено. Несмотря на то, что приобретенная краснуха протекает более благоприятно, чем корь, следует обратить внимание на то, что актуальность

диагностики, лечения и профилактики краснухи очень важна, т.к. она может развиваться внутриутробно, с тяжелейшими последствиями, поэтому мы ниже демонстрируем клинический случай синдрома врожденной краснухи.

СИНДРОМ ВРОЖДЕННОЙ КРАСНУХИ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Нами наблюдался больной ребенок, мальчик, в возрасте 25 дней с синдромом врожденной краснухи, поступивший в Республиканскую клиническую инфекционную больницу г. Бишкек в середине января месяца 2019г. Диагноз при поступлении звучал как «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), тяжелая форма. Двухсторонняя пневмония с дыхательной недостаточностью I степени. Врожденная краснуха?». При поступлении мама ребенка отмечала жалобы на повышение температуры тела до 37,5⁰С, кашель, насморк и тяжелое дыхание малыша.

Из анамнеза было установлено, что ребенок родился от 2-й беременности, которая протекала с токсикозом в 1-м триместре. Мать ребенка отмечала, что в 3-м триместре беременности переболела вирусной инфекцией, наблюдались катаральные явления и незначительные симптомы интоксикации. При этом, никаких данных о появлении высыпаний на коже уточнить не удалось, возможно, что она не обратила на это внимание. Во время беременности женщина не состояла на учете у гинеколога и не проходила обследования.

Роды были на 41 неделе беременности, самостоятельные. Ребенок родился с массой тела 3850 г., ростом – 50 см, окружностью головы – 32 см, груди – 30 см, околоплодные воды были зеленого цвета, оценка по шкале Апгар составила 5-6 баллов.

Со слов матери, у ребенка с рождения отмечалось затрудненное дыхание и необычно «красивого цвета» глаза. При этом никакой

настороженности врачи-неонатологи не проявили, ребенок был выписан из родильного дома на 5-е сутки, без дальнейших рекомендаций.

На второй неделе жизни общее состояние ребенка ухудшилось, выросли признаки дыхательной недостаточности, ребенок стал беспокойным. Мать обратилась в поликлинику по месту жительства, где педиатром был выставлен диагноз «ОРВИ» и назначено симптоматическое лечение в домашних условиях. Состояние ребенка не улучшалось, в связи с чем мать обратилась в Республиканскую клиническую инфекционную больницу в г. Бишкек.

При объективном осмотре на момент поступления в РКИБ состояние ребенка было расценено как тяжелое за счет признаков дыхательной недостаточности. Отмечался частый, влажный, малопродуктивный кашель, участие вспомогательных мышц грудной клетки в акте дыхания, одышка смешанного характера в покое, субфебрильная температура тела. Мальчик вяло реагировал на осмотр, его общая двигательная активность была снижена, отсутствовала реакция на звуковые раздражители, зрачки – округлой формы, равные, но без реакции на свет, отмечалась двусторонняя катаракта (рисунок 3.2.2.11), физиологические рефлексы новорожденного были снижены, быстро угасали.



Рисунок 3.2.2.11 - Двусторонняя катаракта

Аускультативно над легкими отмечались влажные мелкопузырчатые хрипы. Перкуторно границы сердца увеличены. Аускультативно: тоны сердца приглушены, ритм правильный, систолический шум на верхушке. При пальпации: увеличение печени на 2,5 см, селезенки – на 2 см. Был выставлен предварительный диагноз: «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), тяжелая форма. Двухсторонняя пневмония с дыхательной недостаточностью I степени. Врожденная краснуха?»

В результате проведенного обследования малыша были получены следующие результаты:

ОАК: гемоглобин - 182 г/л (115 – 165 г/л), эритроциты – 5,5 (3,50-5,50) *10¹² л, ЦП – 0,99 (0,85-1,05), тромбоциты – 349 (100-400) 10⁹ л, лейкоциты – 9,8 (3,5-10) 10⁹ л, п/я – 4,0 % (1 -6), с/я – 45,0% (35,0-80,0) %, лимфоциты – 42,0 % (15,0 -50,0), моноциты – 9,0% (2-15), СОЭ – 2 мм\час (2-10).

Общий белок – 57 г\л (60-83), мочевины – 3,28 ммоль\л (2,82-8,2), остаточный азот – 10 мкмоль\л , креатинин – 53 мкмоль\л (53-115), общий билирубин – 36,6 мкмоль\л (5,1-21), прямой билирубин – 16,4 мкмоль\л (1,7 - 6,6), непрямого билирубина – 20 мкмоль\л, АСТ – 30 (0-40), АЛТ – 22 (0-40), глюкоза – 3,88 ммоль\л (3,69-6,1), амилаза 12 (00-220), кальций – 2,24 ммоль\л (2,1 -2,6), холестерин -3,4 ммоль\л (3,1 -6,1);

ИФА на краснуху IgG – 153,37 (<10) МЕ\мл. Обследование матери на вирус краснухи методом ИФА показал следующие результаты – 84,98 МЕ (<10).

Данные инструментальных методов исследования:

ЭХО-КГ: ВПС перемембранозный ДМЖП, ДМПП по типу ООО, открытый артериальный проток (ОАП), дилатация правых камер сердца. Недостаточность трикуспидального клапана 1 степени. Легочная гипертензия.

Рентгенография органов грудной клетки: на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки с обеих сторон обогатнение сосудистого рисунка. Заключение: двусторонняя пневмония (рисунок 3.2.2.12).

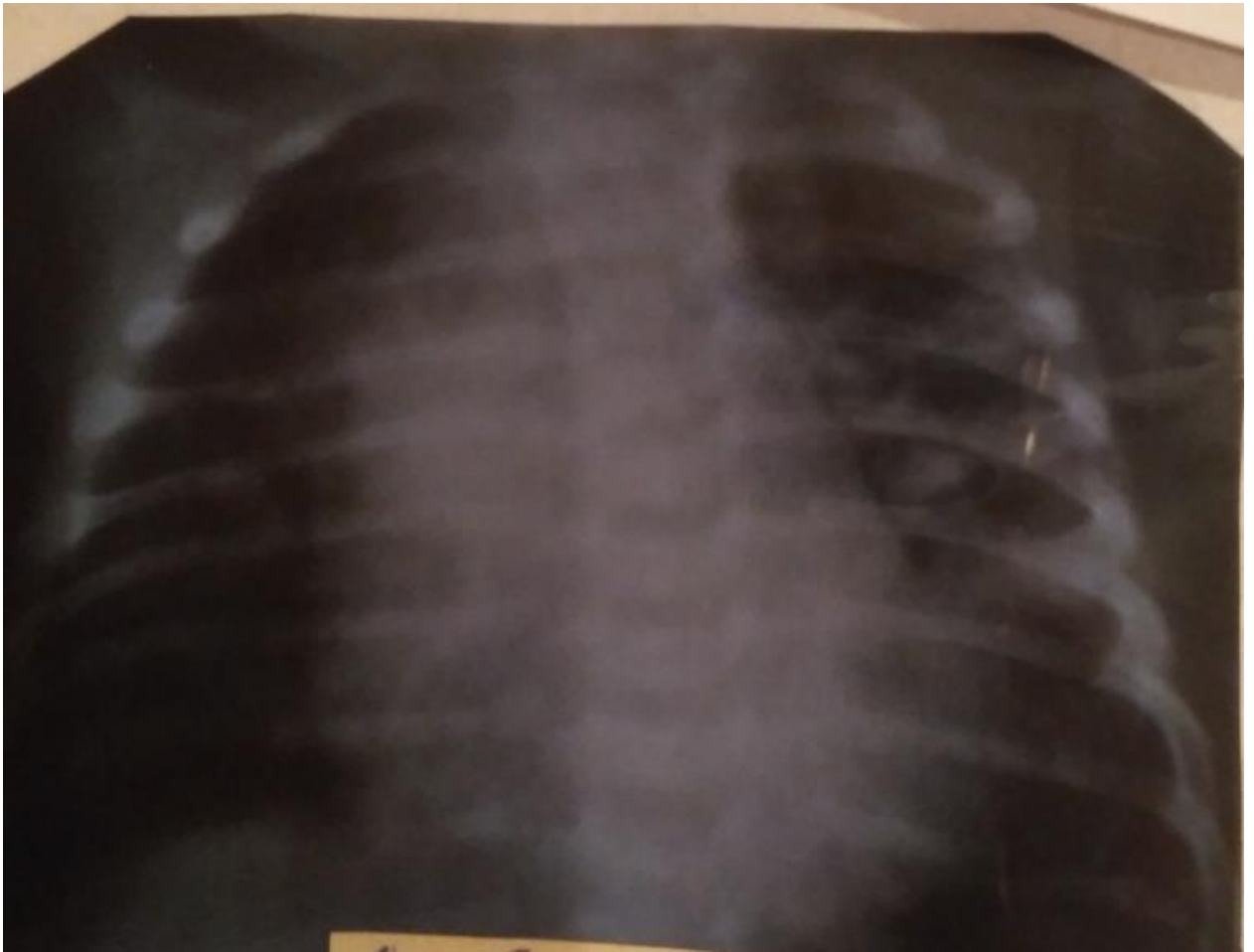


Рисунок 3.2.2.12 - Рентгенограмма органов грудной клетки

УЗИ органов брюшной полости: патологии не выявлено.

Консультация специалистов подтвердила наличие двухсторонней катаракты и глухоты у ребенка, т.е. была выявлена классическая триада симптомов Грегга, что подтверждало наличие синдрома врожденной краснухи. Клинический диагноз: «ОРВИ, тяжелая форма, двухсторонняя пневмония. Дыхательная недостаточность I степени. Синдром врожденной краснухи».

А как известно, такие пациенты представляют опасность для окружающих, так как длительное время после рождения (до года) продолжают быть источником инфекции.

Ребенок был пролечен, его состояние по основному заболеванию (ОРВИ, пневмония) улучшилось, он был выписан с рекомендациями

дальнейшего обследования и наблюдения врача-педиатра, кардиолога, окулиста и др. специалистов.

Таким образом, представленный случай продемонстрировал, что, несмотря на относительную редкость заболевания, синдром врожденной краснухи в настоящее время все еще встречается. Женщины детородного возраста, не болевшие краснухой и не привитые, находятся в группе риска по развитию тяжелых последствий для плода. Недостаточная информированность врачей о клинических признаках СВК, а также ненадлежащее наблюдение за здоровьем женщины может привести к недооценке риска заболевания краснухой во время беременности и рождению ребенка с тяжелыми пороками развития.

Регистрация случая врожденной краснухи у новорожденного подтверждает явное неблагополучие в определении критериев клинико-лабораторного подтверждения данной инфекции наряду с другими кореподобными заболеваниями.

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 (рисунок 3.2.3.1). Так как острые респираторные инфекции в основном характеризовались острыми клиническими проявлениями в течение 3-4-х дней, а аллергические высыпания возникали в большей степени (62,9%) на фоне самостоятельного использования лекарственных препаратов в домашних условиях.

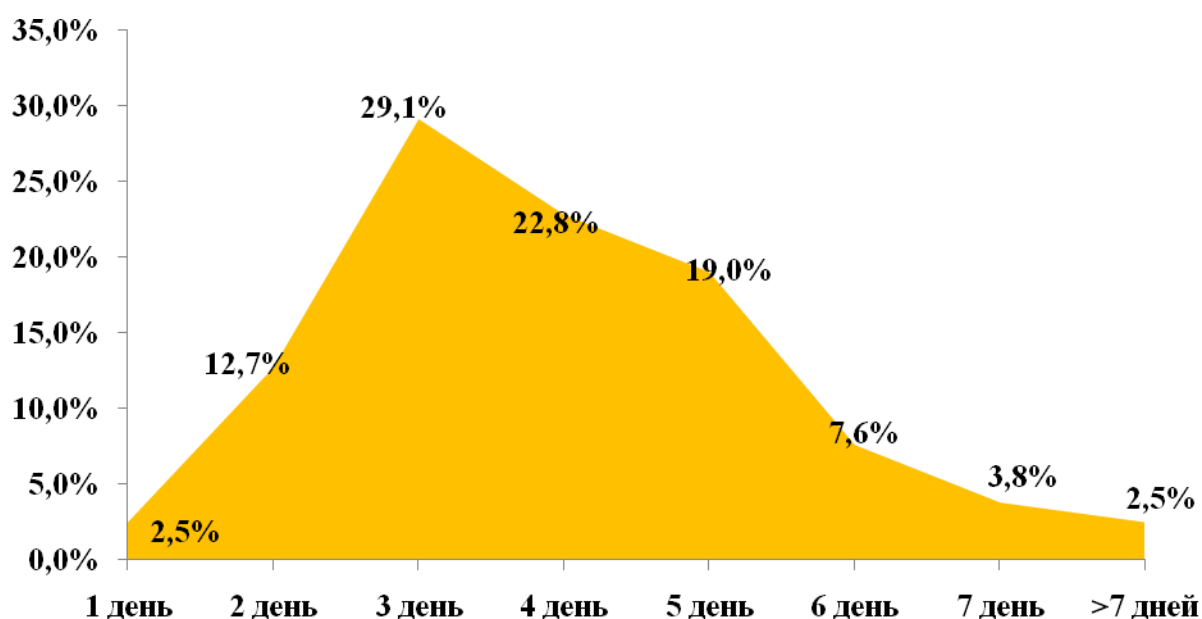


Рисунок 3.2.3.1 - Сроки поступления в стационар больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

Сравнивая спектр диагнозов при направлении и поступлении в стационар, очевидно преобладание (59,5%) диагноза корь и краснуха (10,1%) при поступлении. Гипердиагностика кори и краснухи при поступлении среди больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» связана с большей настороженностью медицинского персонала в период эпидемического неблагополучия по кори к кореподобным заболеваниям, а также из-за трудности исключения в ранние сроки болезни диагноза кори, т.к. наличие интоксикации, катаральных явлений и сыпи является показанием для постановки диагноза «случай подозрительный на корь» (рисунок 3.2.3.2).

По тяжести состояния преобладали (59,5%) среднетяжелые формы болезни (рисунок 3.2.3.3).

Клиническая картина в группе пациентов с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» характеризовалась острым началом и течением заболевания, наличием катарального и интоксикационного синдромов, а также высыпаниями на коже.

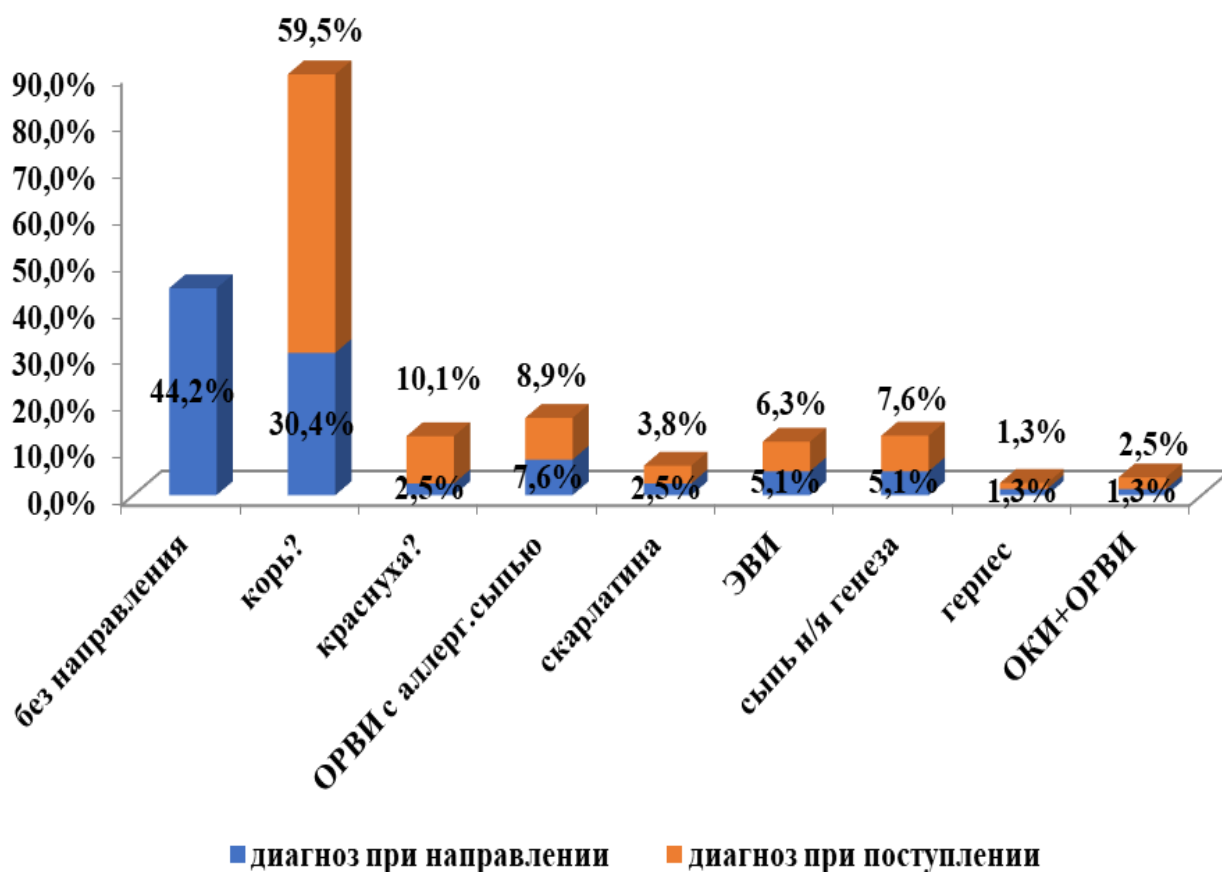


Рисунок 3.2.3.2 - Диагнозы при направлении и поступлении в стационар у больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

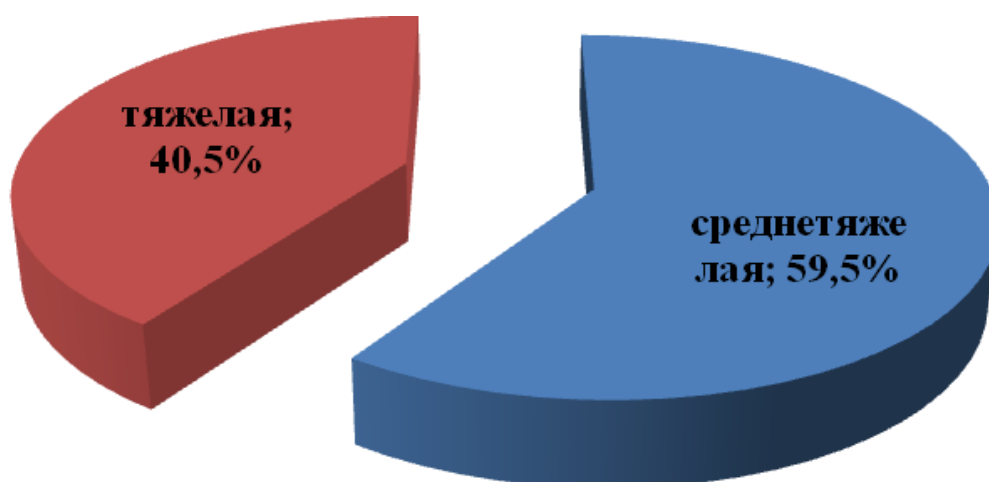


Рисунок 3.2.3.3 - Тяжесть заболевания больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

Интоксикационный синдром сопровождался высокой фебрильной лихорадкой в 59,5% случаев (рисунок 3.2.3.4). Длительность лихорадки в среднем составила $3,6 \pm 0,2$ дня, длительность интоксикации – $3,9 \pm 0,2$ дня.

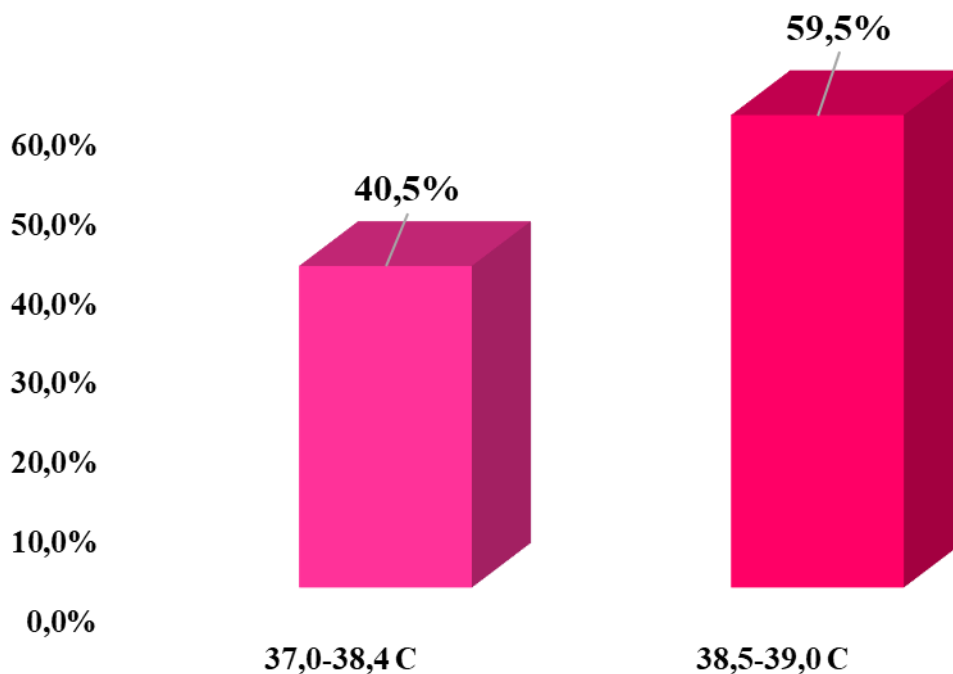


Рисунок 3.2.3.4 - Температура у больных ОРВИ с аллергической сыпью

Катаральный синдром был представлен такими симптомами (рисунок 3.2.3.5), как кашель, насморк (91,1%), умеренная гиперемия зева (86,1%), зернистость задней стенки ротоглотки (69,6%), боль в горле (5,1%). Из глазных симптомов наблюдались такие признаки, как склерит, конъюнктивит (16,5%), светобоязнь (15,2%).

Высыпания на коже появлялась в первые 3 дня болезни (69,6%), при этом чаще всего (30,4%) – это был второй день болезни (средний показатель составил $2,9 \pm 0,1$ день).



Рисунок 3.2.3.5 - Частота катаральных симптомов у больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

Данный факт был обусловлен началом лечения различными лекарственными препаратами, в том числе антибактериальными препаратами и растворами для инфузионной терапии (рисунок 3.2.3.6).

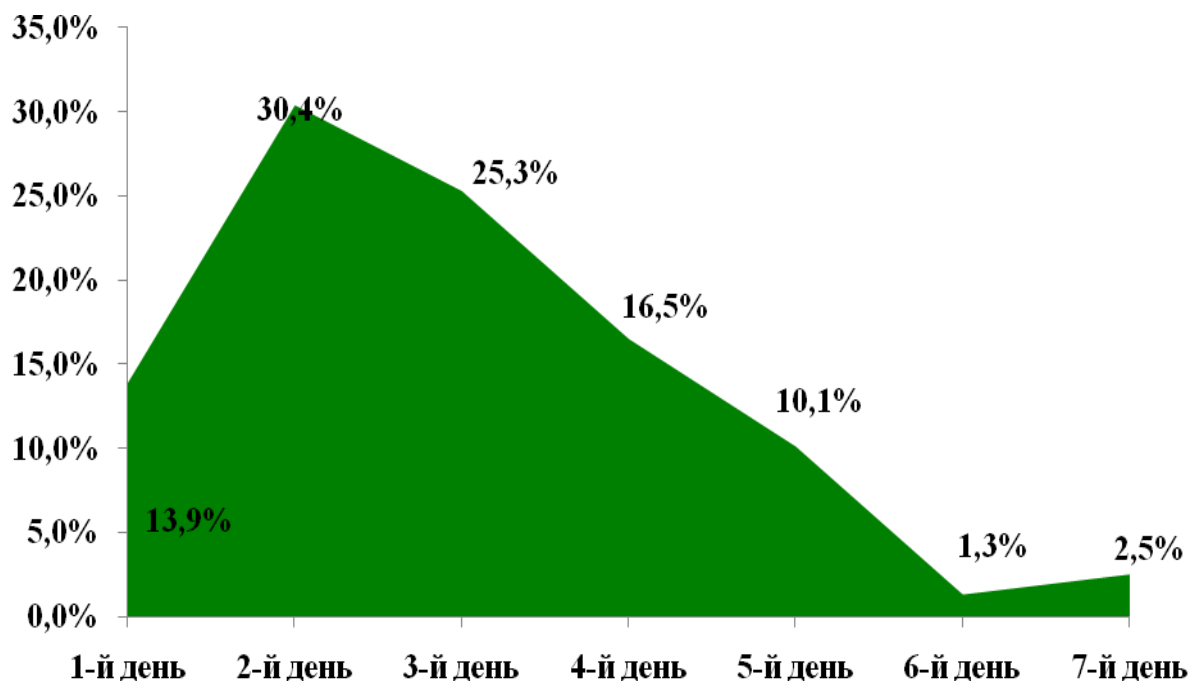


Рисунок 3.2.3.6 - Сроки появления сыпи у больных ОРВИ с аллергической сыпью

Высыпания на фоне аллергических проявлений были достаточно разнообразными (рисунок 3.2.3.7). Максимально часто (77,0%) регистрировалась пятнисто-папулезная сыпь, реже встречалась мелкопятнистая сыпь (19,0%), в 6,5% случаев также на фоне пятнисто-папулезных высыпаний наблюдались и геморрагические элементы, и 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).

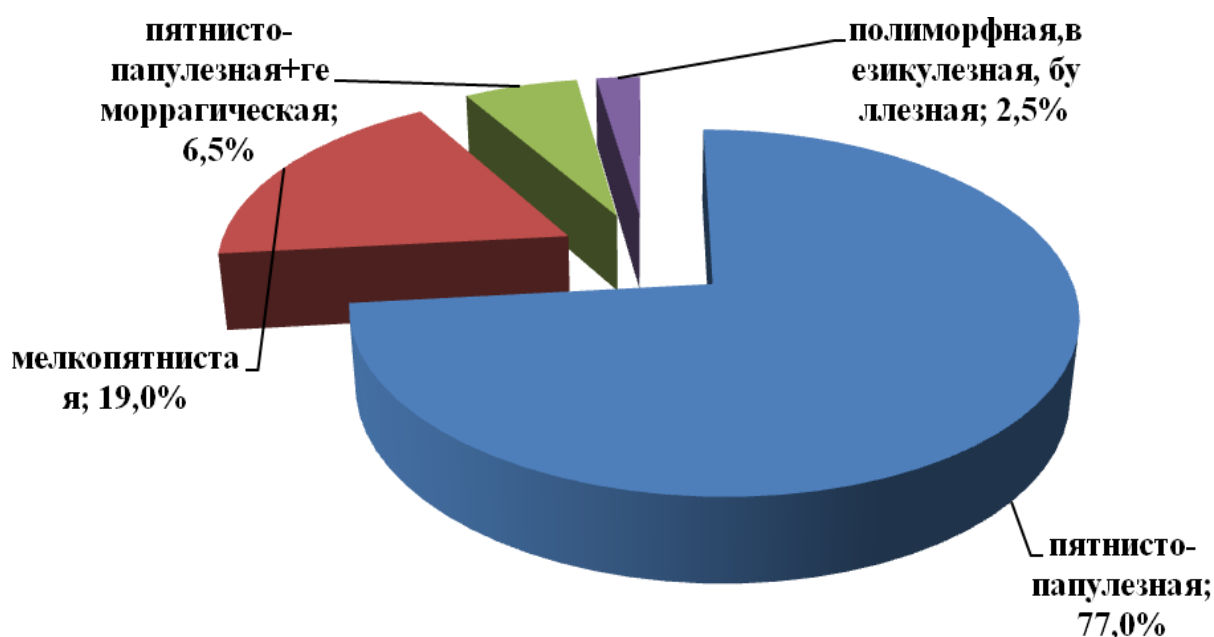


Рисунок 3.2.3.7 - Характер сыпи у детей с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

Сыпь на фоне аллергических проявлений появлялась одномоментно, быстро распространялась по всему телу (96,3%), в 3,7% случаев сгущение высыпаний было отмечено вокруг крупных суставов. В 27,3% случаев сыпь сопровождалась кожным зудом, в то же время нельзя сказать, что данная цифра отражает истинную картину клинических проявлений, т.к. 62,0% наблюдаемых нами пациентов из этой группы были представлены детьми в

возрасте до 1 года жизни, которые не могли еще предъявлять жалобы. Длительность сохранения аллергических высыпаний на коже в среднем составила $3,4 \pm 0,3$ дней, т.е. не более 4-х дней (88,8%). Исчезновение высыпаний на коже не сопровождалось пигментацией, шелушением или формированием дефектов кожных покровов (рисунок 3.2.3.8).

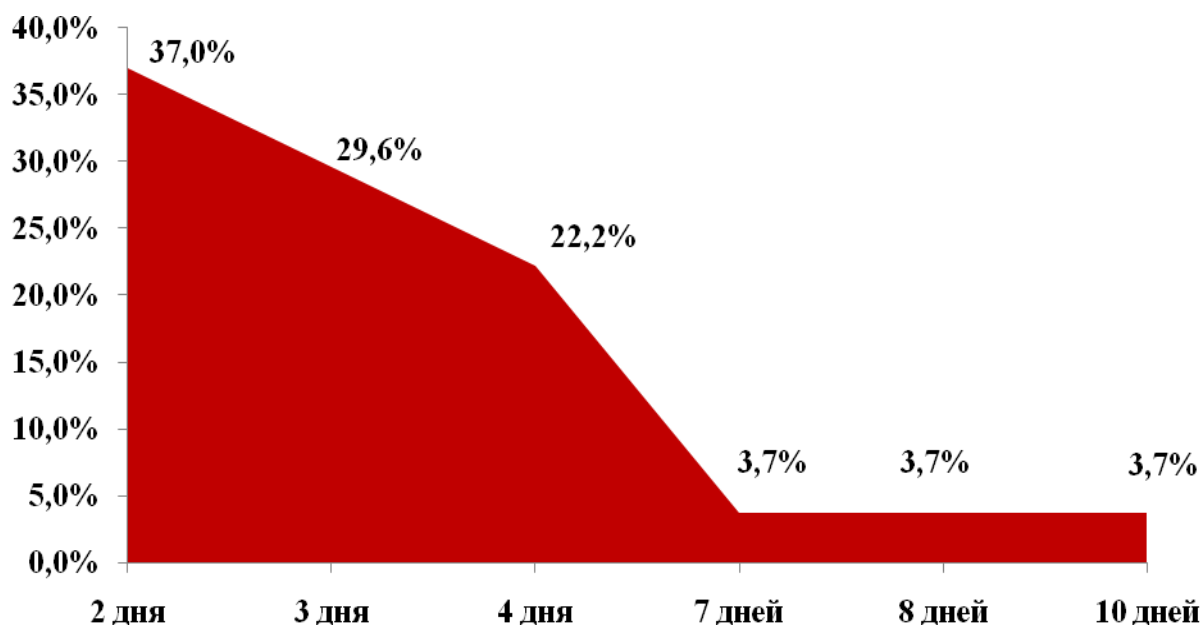


Рисунок 3.2.3.8 - Длительность сохранения высыпаний на коже у детей с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

Лабораторно было выявлено: в общем анализе крови особых изменений не было, средние показатели (гемоглобин- $122,1 \pm 1,8$, эритроциты – $3,8 \pm 0,05$, ЦП - $0,9 \pm 0,008$, лейкоциты – $8,2 \pm 0,3$, п/я- $3,0 \pm 0,2$, с/я- $33,3 \pm 2,2$, эозинофилы – $1,9 \pm 0,6$, лимфоциты – $56,8 \pm 2,2$, моноциты – $7,1 \pm 0,3$, СОЭ- $7,2 \pm 0,7$) соответствовали течению типичной вирусной инфекции. При этом показатели эозинофилов также находились в пределах нормы (табл. 3.2.3.1).

Биохимическое исследование крови больных ОРВИ с аллергической сыпью не выявило особых изменений, за исключением незначительной гипергликемии, а также умеренное повышение ($186,5 \pm 37,6$) уровня IgE.

При подозрении на развитие пневмонии проводили рентгенографию органов грудной клетки в 7,6% случаев.

Таблица 3.2.3.1 - Показатели общего и биохимического анализа крови у больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

Показатели общего анализа крови	При поступлении M±m (min-max)	При выписке M±m (min-max)	P
Гемоглобин (г/л)	122,1±1,8 69-159	118,7±7,5 105-131	P<0,05
Эритроциты (x10 ¹² кл/л)	3,9±0,05 2,5-4,9	3,6±0,1 3,3-3,9	P<0,05
ЦП	0,9±0,008 0,6-1,1	0,9±0,03 0,9-1,0	P>0,05
Лейкоциты (x10 ⁹ кл/л)	8,3±0,3 2,5-18,2	6,7±0,9 5,3-8,5	P>0,05
П/я (%)	3,0±0,2 1-10	3,7±1,6 2-7	P>0,05
С/я (%)	33,4±2,2 6,0-80,0	38,0±7,5 23-47	P>0,05
Лимфоциты (%)	56,9±2,2 11,0-83,0	49,5±8,0 38-65	P>0,05
Моноциты (%)	7,1±0,3 1,2-13,0	9,3±1,6 6-11	P>0,05
Эозинофилы (%)	1,9±0,6 0-5	-	-
СОЭ (мм/ч)	7,2±0,7 2-40	12,3±3,3 8-19	P>0,05
Тромбоциты (x10 ⁹ кл/л)	219,9±17,0 99,0-403,0	-	-
ПТИ (%)	92,5±2,45 90,0-94,9	-	-
Мочевина (ммоль/л)	2,9±0,00001 2,9-2,91	-	-
Остаточный азот (ммоль/л)	9,0±0,00001 9,0-9,1	-	-
Креатинин (ммоль/л)	59,8±13,8 46,0-73,6	-	-
Сахар крови (ммоль/л)	6,3±0,2 6,0-6,5	-	-
СРБ (мг/л)	3,5±2,5 1-6	-	-

Сроки пребывания в стационаре инфекционной больницы в среднем составили $3,2 \pm 0,1$ койко-дней (рисунок 3.2.3.9).

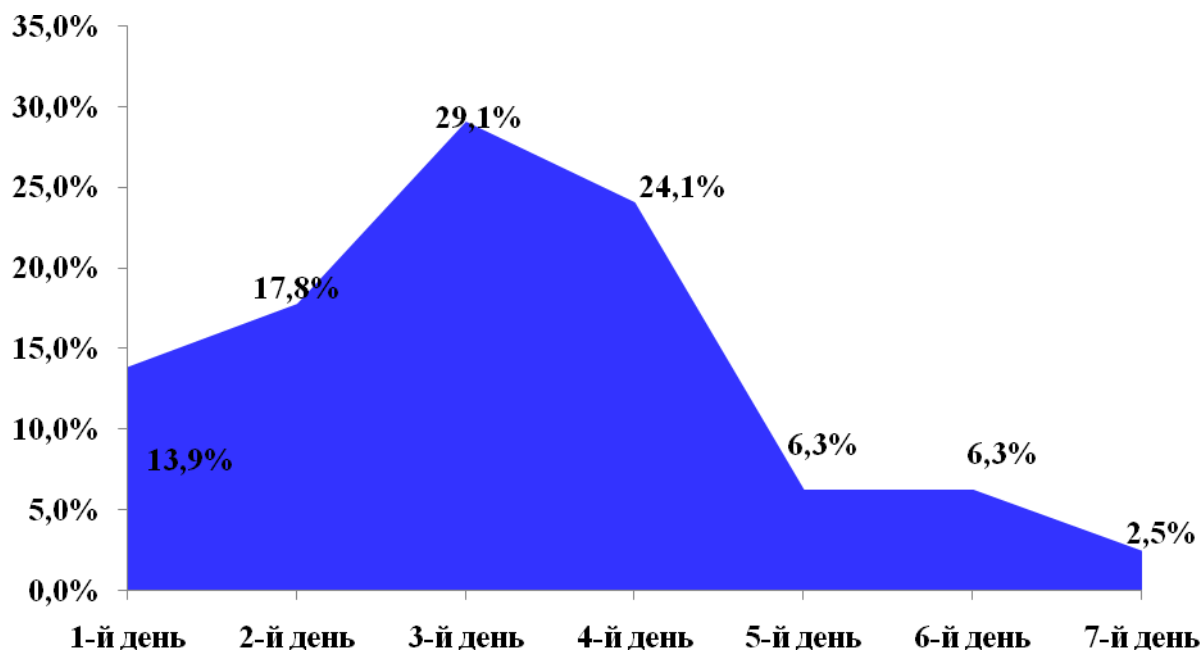


Рисунок 3.2.3.9 - Количество проведенных койко-дней у больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью»

Исходом заболевания в основном было выздоровление и улучшение состояния детей и подростков (95,0%). Среди больных с тяжелой формой ОРВИ с аллергической сыпью было зарегистрировано 2 случая (2,5%), где тяжесть была обусловлена развитием токсикоаллергической реакцией организма в виде синдрома Стивенса-Джонсона, поэтому они были переведены в отделение РИТ РКИБ и затем в НЦОМиД.

Редкость развития синдрома Стивенса-Джонсона у больных с ОРВИ, аллергической сыпью, тяжесть состояния и реальная угроза жизни ребенка, трудность проведения дифференциальной диагностики с кореподобными

заболеваниями продиктовала необходимость описания этого клинического случая.

СИНДРОМ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Под нашим наблюдением находился ребенок, мальчик 7 лет, который поступил на стационарное лечение в РКИБ 26.02.2018 года. Ребенок городской, школьник, поступает на 3-й день болезни без направления. Диагноз при поступлении: «ОРВИ, средней тяжести. Сыпь неясного генеза. Сопутствующий диагноз: Геморрагический васкулит в стадии ремиссии».

Синдром Стивенса-Джонсона — это острое буллезное поражение слизистых и кожи аллергической природы. Протекает на фоне тяжелого состояния, обусловленного течением основного заболевания, часто с вовлечением слизистой полости рта, глаз и мочеполовых органов.

Ребенок с 26 по 28 февраля находился в инфекционном отделении РКИБ, 28 февраля по тяжести состояния переводится в РИТ, где находился на интенсивной терапии до 6 марта 2018 года, после чего был переведен в отделение реанимации НЦОМид под наблюдение врачей-аллергологов и реаниматологов.

Из анамнеза установлено, что ребенок находился на стационарном лечении в городской детской клинической больнице скорой медицинской помощи с 24 по 25 февраля 2018 года с диагнозом: «Геморрагический васкулит, смешанная форма, острое течение». Тогда отмечались обильные геморрагические высыпания на верхних и нижних конечностях, с концентрацией сыпи вокруг крупных суставов. В лечении ребенок получал курантил, гепарин, преднизолон длительным курсом. В анамнезе жизни: ребенок от 6-й беременности, 4-х родов, рос и развивался в соответствии с возрастом, привит полностью по календарю, состоит на учете у гематолога по поводу геморрагического васкулита. 26 февраля поступает в РКИБ с жалобами на повышение температуры тела до 40,0⁰С, слабость, появление

высыпаний на коже, кожный зуд. Во время первичного осмотра у ребенка на коже наблюдалась необильная пятнисто-папулезная сыпь по всему телу, зуд (рисунок 3.2.3.10). Врачом приемного отделения был выставлен диагноз «ОРВИ, сыпь неясного генеза», сопутствующая патология: геморрагический васкулит в стадии ремиссии. Ребенку в плане лечения назначается диазолин, дексаметазон, инфузионная терапия с целью дезинтоксикации.



Рисунок 3.2.3.10 - Высыпания на коже в первый день поступления в стационар

Во время осмотра лечащим врачом в отделении РКИБ 27 февраля сыпь на коже описывается как везикулезная, местами геморрагического характера, зуд (рисунок 3.2.3.11).

В РКИБ в отделении из-за наличия везикулезных высыпаний дифференцируют с диагнозом «Герпетическая инфекция, генерализованная, тяжелая форма», в лечении подключается завиракс, генферон свечи.



Рисунок 3.2.3.11 - Высыпания на коже на второй день поступления в стационар

В течение дня состояние ребенка ухудшилось, выросли симптомы интоксикации, сыпь стала обильной, везикулезной, сливного характера, появились буллы на коже и слизистых, местами наблюдались геморрагические высыпания (рисунок 3.2.3.12) и был выставлен диагноз «Синдром Стивенса-Джонсона?», хотя не исключали вероятность синдрома Лайелла.

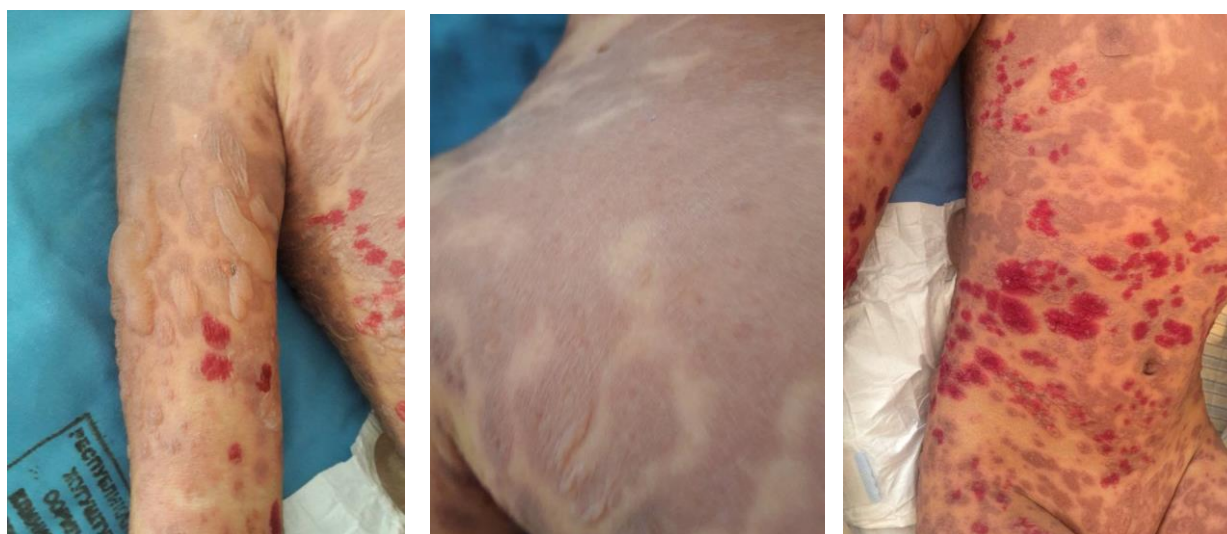


Рисунок 3.2.3.12 - Высыпания на коже на третий день поступления в стационар

После консультации врачом дерматологом 28 февраля ребенок по тяжести состояния переводится в РИТ РКИБ для продолжения обследования и лечения. При обследовании от 28.02.2018: ПКТ - 0,1, ПТИ - 94,9%, протромбиновое время - 19", общий белок - 54 г/л, альбумин - 28,7 г/л, мочевины - 4,6 мкм/л, остаточный азот - 16,6 мкм/л, креатинин - 85,3 мкм/л, общий билирубин - 7,8, непрямого билирубина - 7,8, АСТ - 0,12, АЛТ - 0,16, сахар - 4,7 мкм/л, тимоловая проба - 3,7 ед, кальций - 1,9 мкм/л, ОАК гемоглобин - 115 г/л, эритроциты - $3,4 \times 10^{12}/л$, ЦП - 1,0, тромбоциты - $285 \times 10^9/л$, лейкоциты - $3,3 \times 10^9/л$, п/я - 4,0%, с/я - 67,0%, лимфоциты - 25,0%, моноциты 4,0%, СОЭ - 7 мм/ч; копрограмма - мышечные волокна+, жир нейтральный++, жирные кислоты+; ОАМ - без особенностей.

От 1.03.2018 ОАК - гемоглобин - 120 г/л, эритроциты - $3,5 \times 10^{12}/л$, ЦП - 1,02, Ht - 36,0%, тромбоциты - $140 \times 10^9/л$, лейкоциты - $6,5 \times 10^9/л$, п/я - 8,0%, с/я - 60,0%, лимфоциты - 30,0%, моноциты - 2,0%, СОЭ - 7 мм/ч. Интенсивная терапия проводилась до 1 марта и после решения консилиума (детские инфекционисты, аллергологи, дерматологи, врачи РИТ) ребенок был переведен в РИТ НЦОМид (рисунок 3.2.3.13).



Рисунок 3.2.3.13 - Высыпания на коже в поздние сроки, НЦОМид

Катамнез этого больного позволил выяснить, что исход заболевания после перевода в НЦОМид был благоприятным, ребенок в состоянии улучшения был выписан домой под наблюдение участкового врача и аллерголога.

Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 20 детей, из них – 12 дети до 1 года жизни, поступивших на стационарное лечение в РКИБ в 2018 год с кореподобными высыпаниями на коже. У этих детей в 75,0% случаев было подозрение на корь; 15,0% - ОРВИ с аллергической сыпью; 5,0% - энтеровирусной инфекцией и у 5,0% - инфекционный мононуклеоз.

Так как пациенты с легкой формой заболевания, сопровождающегося кореподобными высыпаниями, находились на стационарном лечении не продолжительное время ($3,6 \pm 0,2$ дней) по причине исчезновения сыпи до 3-го дня и слабо выраженных симптомов интоксикации, они не были обследованы на корь и краснуху методом ИФА и были выписаны на 3-4-й день пребывания в стационаре с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» (по протоколу забор крови должен осуществляться на 5-е сутки от момента появления сыпи).

Все 20 детей ретроспективно были обследованы методом ИФА крови на IgM к краснухе. У каждого второго (50%) пациента подтвердилась лабораторно краснуха (диагностический титр 1:200).

Эти данные свидетельствуют о гиподиагностике краснухи в эпидемический период кори и отсутствии достоверной регистрации этой инфекционной патологии у детей (рисунок 3.2.3.14).

Интересно отметить, что среди наблюдаемых 20 детей у 30,0% в анамнезе, со слов мамы, была проведена вакцинация КПК, что вызывает сомнение, т.к. у каждого второго удалось лабораторно подтвердить краснуху.

В то же время отсутствовала настороженность по поводу возможности течения краснухи, при которой высыпания на коже появляются

одномоментно, сохраняются кратковременно, исчезают без пигментации на фоне слабой интоксикации.

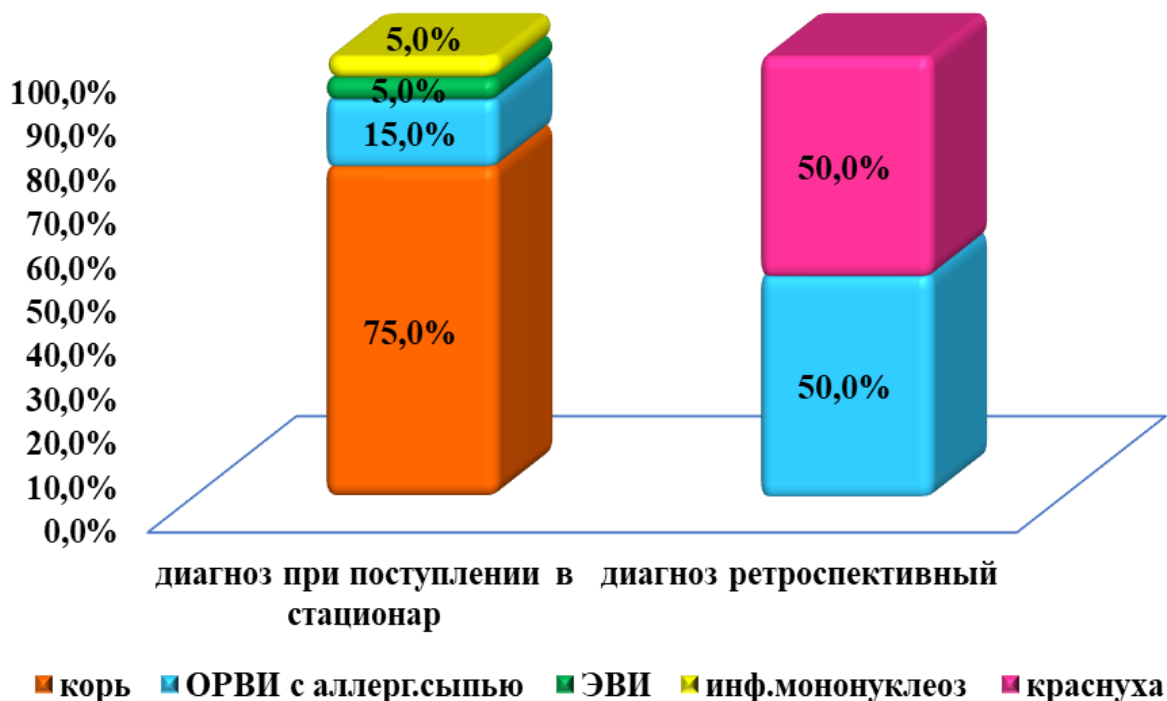


Рисунок 3.2.3.14 - Структура диагнозов больных детей с кореподобной экзантемой при поступлении в РКИБ и после получения результатов ретроспективного исследования крови

Нами был проведен ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических показателей в представленной группе (20 человек) у больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» и диагнозом «краснуха». Статистически значимых различий течения болезни в этих двух группах не выявлены, кроме наличия специфического лимфаденита (затылочные и заднешейные лимфатические узлы) у детей с краснухой и более раннего поступления детей с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью». У двух детей из 10 с лабораторно подтвержденной краснухой состояние оценивалось как тяжелое из-за развития токсикодермии и присоединения бактериальной инфекции (пневмония, фолликулярная

ангина). В основном, течение краснухи сопровождалось субфебрильной лихорадкой, в то время как в единичных случаях у больных с ОРВИ и аллергической сыпью лихорадка достигала высоких цифр (табл. 3.2.3.3).

Таблица 3.2.3.3 - Сравнительная характеристика клинико-эпидемиологических показателей у больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» и «краснуха»

Показатели	ОРВИ с аллергической сыпью (n=10) M±m	Краснуха (n=10) M±m	P
Возраст до 1 года (месяцы)	6,6±0,7	8,4±1,2	P>0,05
День болезни при поступлении в стационар (дни)	3,7±0,6	4,8±0,7	P<0,05
Койко-дни (дни)	3,6±0,2	3,8±0,8	P>0,05
Длительность лихорадки (дни)	3,0±0,3	3,4±0,7	P>0,05
Реакция регионарных лимфатических узлов (%)	10,0	50,0	P<0,05
День появления сыпи (дни)	3,4±0,3	3,7±0,5	P>0,05
Длительность сохранения высыпаний (дни)	3,5±0,5	3,0±0,6	P>0,05

Сроки появления высыпаний на коже не выявили статистически значимых различий. При краснухе сыпь на коже была мелкой, пятнисто-папулезной в 50,0% случаев, пятнистой – 40,0%, и в 10,0% случаев высыпания сначала имели мелкоточечный характер, а затем становились пятнисто-папулезными. На фоне ОРВИ с аллергической сыпью у 90,0%

пациентов сыпь имела пятнисто-папулезный характер, и лишь в 10,0% случаев была мелкопятнистой.

С диагнозом краснуха полное выздоровление отмечено у 90,0% больных детей в то время, как на фоне ОРВИ 30,0% детей были выписаны из стационара с улучшением общего состояния.

Вероятность большей частоты краснухи среди лабораторно необследованных детей с кореподобной сыпью подтверждает также описанный нами ранее клинический случай синдрома врожденной краснухи (СВК) у новорожденного ребенка в 2019г, наблюдаемый в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ), где была выявлена классическая триада симптомов Грегга (порок сердца, катаракта, глухота).

Таким образом, отсутствие возможности обследовать все подозрительные случаи на корь и кореподобные экзантемы лабораторно методом ИФА или ПЦР (из-за нехватки тест-систем в лечебных учреждениях) приводит к гиподиагностике и сохранению высокого риска распространения кори и кореподобных заболеваний, а также не исключается развитие такой тяжелой патологии, как СВК. Поэтому необходимо расширить доступ к диагностическим лабораторным тестам, повысить уровень охвата профилактическими прививками. В период эпидемического подъема кори отмечается повышение заболеваемости среди детей и краснухи, так как для профилактики этих двух контагиозных заболеваний применяется одна и также вакцина (КПК). Поэтому детей подозрительных на корь необходимо одновременно обследовать также и на краснуху.

3.2.4. Клинико-лабораторная характеристика парвовирусной инфекции В-19

Большинство (65,2%) пациентов с парвовирусной инфекцией В-19 поступали в РКИБ самостоятельно, без направления, на $4,8 \pm 0,7$ день болезни из-за симптомов интоксикации и наличия сыпи. Следует отметить, что

больные парвовирусной инфекцией поступали в различные сроки как на первой неделе болезни, так и в более поздние сроки (рисунок 3.2.4.1).

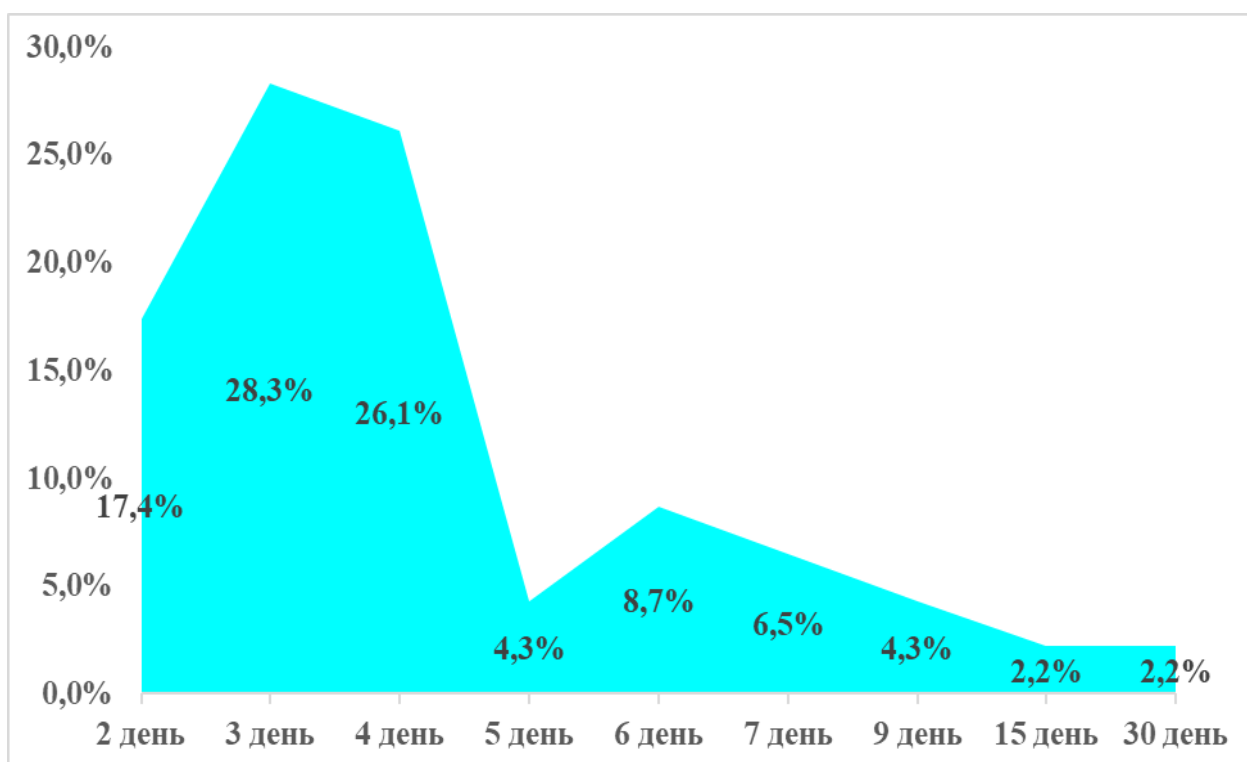


Рисунок 3.2.4.1 - Сроки поступления в стационар больных с парвовирусной инфекцией В-19

До поступления в инфекционный стационар 39,1% пациентов уже получили антибактериальную терапию амбулаторно из-за температуры и других симптомов интоксикации. Часто использовался ампициллин и его фармакологические разновидности.

На рисунке 3.2.4.2 представлена сравнительная характеристика диагноза, с которым пациенты были направлены в стационар и диагноза, выставленного больному при поступлении в РКИБ. Как видно на диаграмме, при поступлении в стационар фигурировали в основном такие диагнозы как корь (34,7%), энтеровирусная инфекция (21,9%), парвовирусная инфекция В-19 (17,4%), а также ОРВИ с аллергической сыпью (13,0%). Среди направительных диагнозов встречался также такой диагноз, как рожистое

воспаление лица, который был выставлен из-за наличия специфического, патогномоничного симптома парвовирусной инфекции, симптома «пощечины» (рисунок 3.2.4.2).

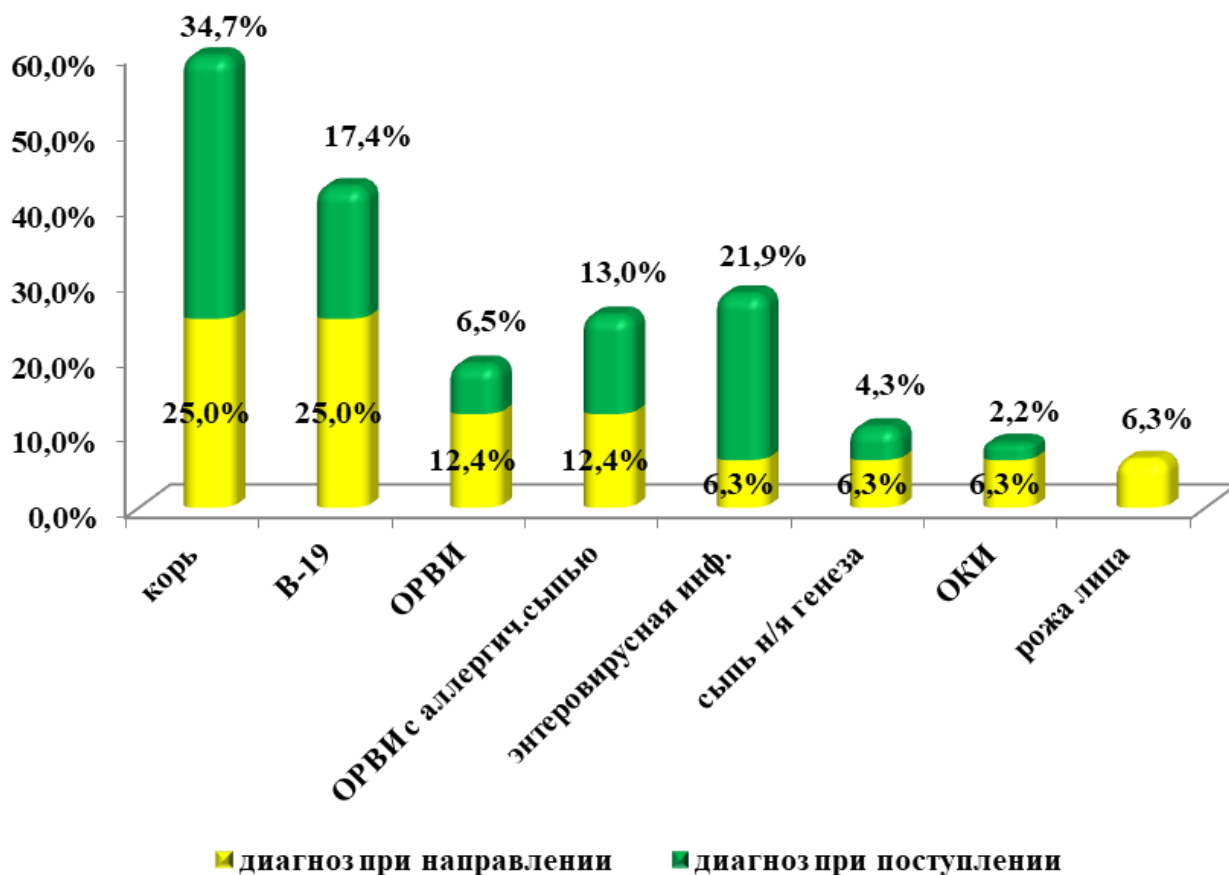


Рисунок 3.2.4.2 - Сравнительная характеристика диагноза при направлении в стационар и при поступлении

Широкий спектр выставленных нозологий как при направлении, так и при поступлении, свидетельствует о недостаточной осведомленности практических врачей о такой инфекции, как парвовирусная инфекция В-19, что диктует необходимость более тщательного проведения дифференциальной диагностики заболеваний, а также более широкого внедрения лабораторных методов уточнения этиологического диагноза, что позволит выявить вируса В-19 на ранних этапах исследования.

Начало заболевания у абсолютного большинства (95,7%) пациентов было острым с повышения температуры тела и появления катаральных симптомов. Высокая лихорадка, повышение температуры тела от 38,5⁰С до 40,0⁰С выявлено у 78,3% наблюдаемых больных, у остальных (21,7%) субфебрильная лихорадка (повышение температуры тела до 37-38,4⁰С). Длительность лихорадки в среднем составила 5,7±2,7 дней. У 6,5% детей наблюдались фебрильные судороги. Другие симптомы интоксикации, сопровождающиеся головной болью (43,5%), головокружением (13,0%) и нарушением сна (13,0%), отмечены у пациентов старше 10 лет и у взрослых. Общие симптомы интоксикации сохранялись в течение 6,6±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%). При объективном осмотре у всех пациентов зев был, в основном (89,1%), умеренно гиперемирован, в 4,3% случаев отмечалась гипертрофия миндалин 1-й степени, боль в горле (34,8%). У детей в возрасте старше 10 лет в 10,9% случаев была выявлена лимфаденопатия: увеличение подчелюстных лимфоузлов, заднешейных, затылочных, реже (4,3%) выявлена гепатоспленомегалия.

На фоне лихорадки и катаральных симптомов на 3,8±2,8 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, в то же время, 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, и у 10,9% больных сыпь на ранних этапах появления имела мелкоточечный характер, напоминала высыпания при скарлатине, в динамике сыпь приобретала пятнисто-папулезный характер и становилась «кружевной» (рисунок 3.2.4.3).

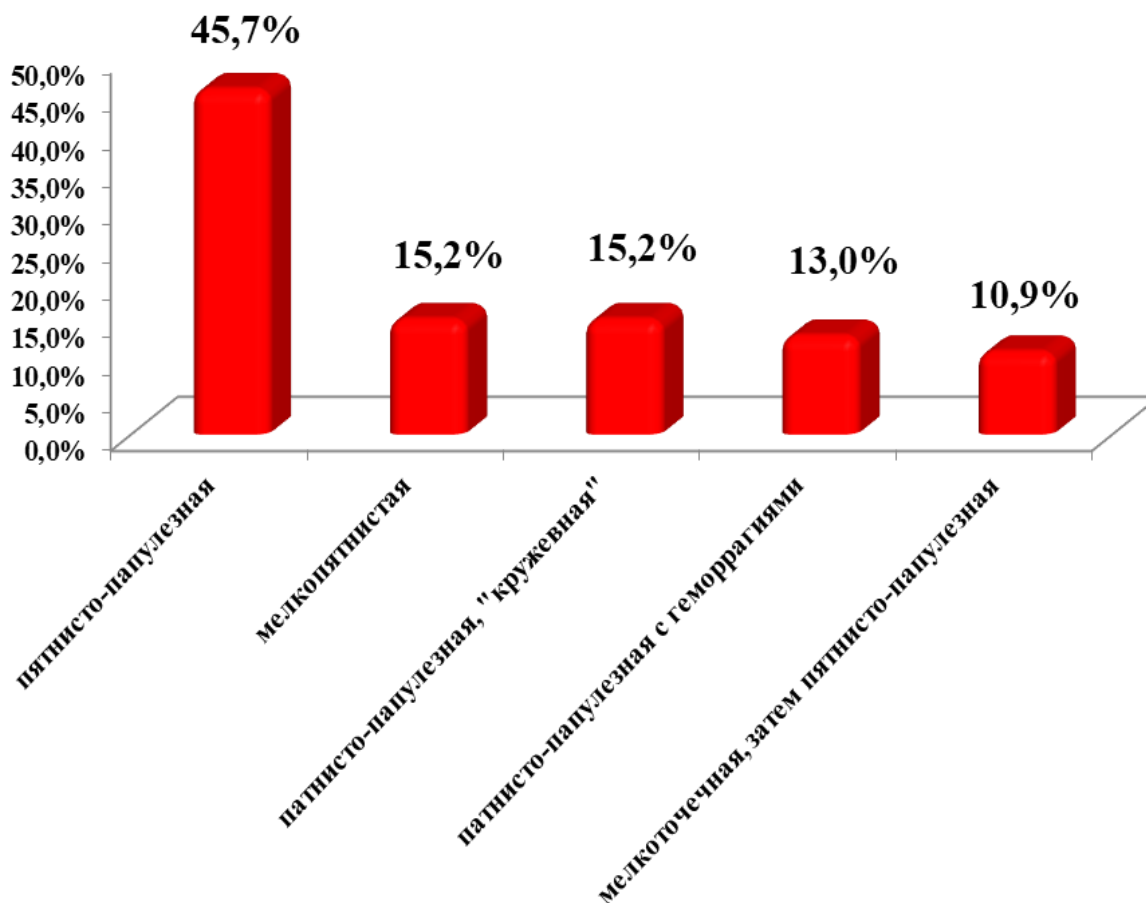


Рисунок 3.2.4.3 - Характеристика сыпи у больных с парвовирусной инфекцией (В-19)

В 17,4% случаев сыпь сопровождалась зудом. Высыпания на коже сохранялись в среднем в течение $5,3 \pm 2,5$ 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.

На фоне высыпаний регистрировались также рвота (34,9%), в течение 2-3 дней, диарея (23,9%) и боли в животе (26,1%). 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 (рис.3.2.4.4), реже в среднетяжелой (41,3%) и легкой (4,3%) форме.

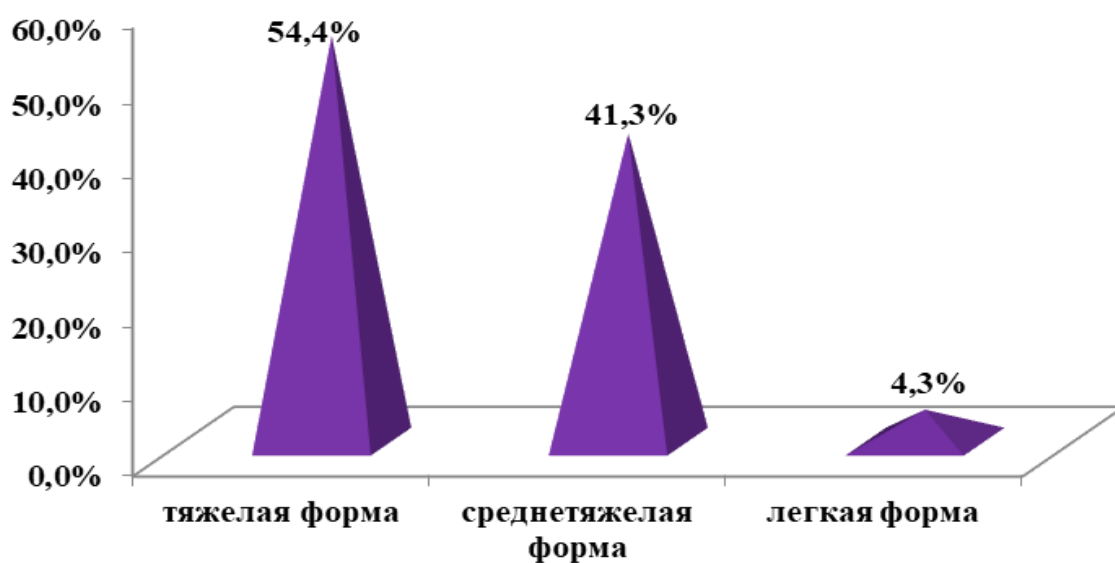


Рисунок 3.2.4.4 - Тяжесть парвовирусной инфекции В-19 у наблюдаемых больных

У каждого второго больного заболевание протекало в тяжелой форме и у каждого 4-го (рисунок 3.2.4.5) была диагностирована анемия, что было обусловлено эритрогенностью возбудителя (парвовирус В-19).

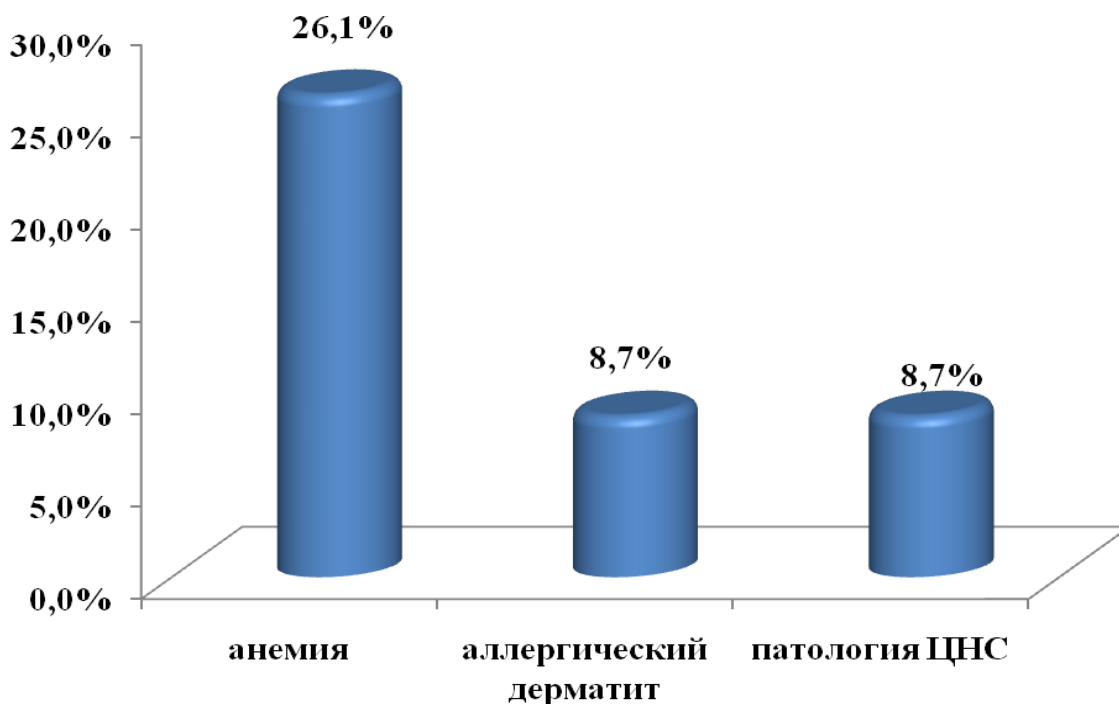


Рисунок 3.2.4.5 - Сопутствующая патология у больных с парвовирусной инфекцией В-19

Этим самым нельзя исключить гематологические кризы и развитие анемии как осложнения данной инфекции.

Тяжесть состояния больных с парвовирусной инфекцией была обусловлена течением основного заболевания, а также сопутствующей патологией (рисунок 3.2.4.5) и развитием осложнений (рисунок 3.2.4.6). 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%.

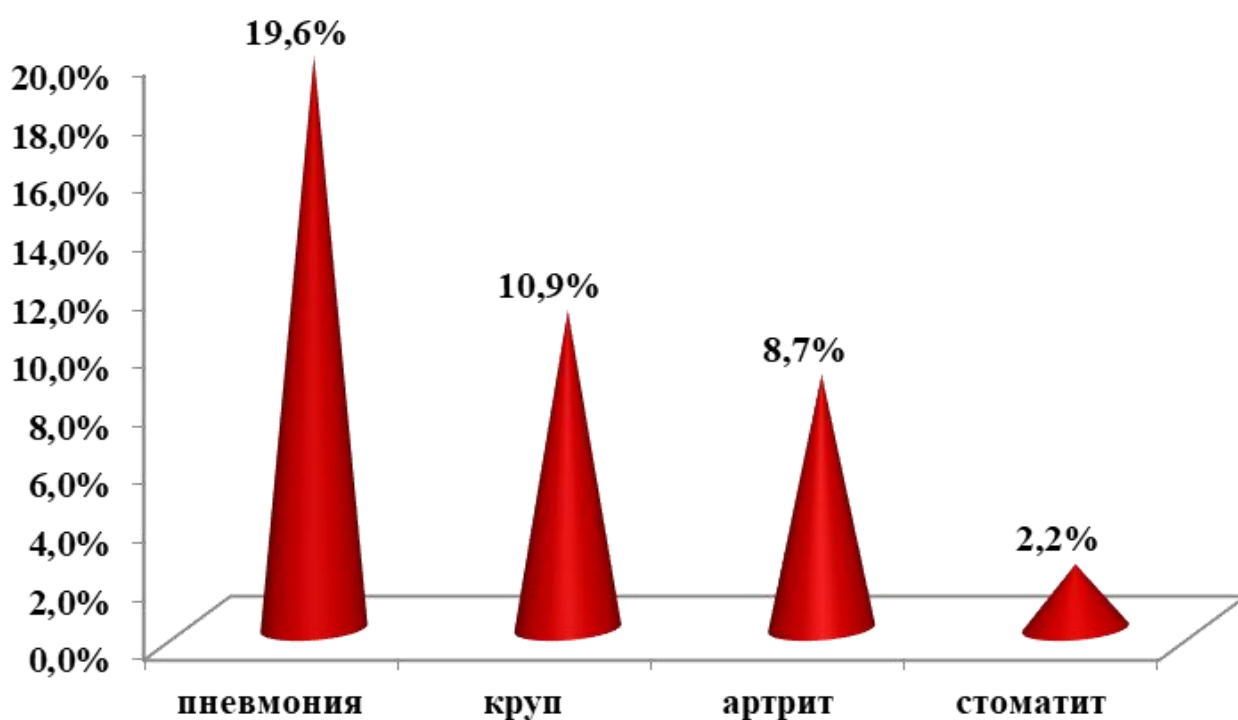


Рисунок 3.2.4.6 - Осложнения у больных с парвовирусной инфекцией В-19

В периферической крови типичные для вирусной инфекции изменения – лейкопения ($1,8-3,9 \times 10^9$) с лимфоцитозом (50-76%) выявлены только у 4,3% больных с парвовирусной инфекцией В-19. При этом, выраженная лейкопения без лимфоцитоза отмечена у 19,6% пациентов, в общей сложности, лейкопения была выявлена у 23,9% пациентов (табл. 3.2.4.1).

Таблица 3.2.4.1 - Показатели общего анализа крови у больных с парвовирусной инфекцией В-19

Показатели общего анализа крови	При поступлении M±m (min-max)	При выписке M±m (min-max)	P
Гемоглобин (г/л)	121,6±2,2 82-150	112,6±6,6 95-132	P>0,05
Эритроциты (x10 ¹² кл/л)	3,9±0,07 2,7-5,0	3,7±0,2 3,0-4,5	P>0,05
ЦП	0,9±0,01 0,8-1,0	0,8±0,02 0,8-0,9	P<0,05
Лейкоциты (x10 ⁹ кл/л)	6,7±0,6 1,8-20,1	8,1±3,4 1,6-20,9	P>0,05
П/я (%)	3,3±0,3 1-13	4,0±1,5 2-10	P>0,05
С/я (%)	52,1±2,5 18-84	42,2±4,7 30-56	P<0,05
Эозинофилы (%)	2,0±0,4 0-5	21,0±1,9 1-59	P<0,05
Лимфоциты (%)	38,4±2,4 8-76	44,0±1,9 39-48	P<0,05
Моноциты (%)	5,8±0,3 2-14	4,8±1,2 1-8	P>0,05
СОЭ (мм/ч)	9,0±0,9 2-29	12,6±1,7 9-18	P<0,05
Тромбоциты (x10 ⁹ кл/л)	218,7±16,6 76,0-656,0	180,0±48,0 61,0-294,0	P>0,05
Гематокрит (%)	40,7±3,2 37,5-44,0	-	

Воспалительный характер крови – лейкоцитоз (9,8-20,1 x 10⁹) с нейтрофиллезом (п/я 12-13; с/я 47-84) выявлен у 2,2% больных. Выраженный лейкоцитоз в общей сложности был выявлен у 15,2% больных, что возможно, свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции. Следует

отметить, что анемия (гемоглобин 82-109 г/л), связанная с ингибирующим влиянием парвовируса на красные клетки крови, выявлена в 26,1% случаев, т.е. у каждого 4-го больного. Выявление у этих же больных лейкопении подтверждает угнетающее влияние парвовируса на все ростки крови.

По показаниям проводились биохимические исследования крови, которые не выявили достоверных ($P>0,05$) изменений (табл. 3.2.4.2).

Таблица 3.2.4.2 - Биохимические показатели крови у больных парвовирусной инфекцией В-19

Биохимические показатели крови	При поступлении M±m (min-max)	При выписке M±m (min-max)	P
Сахар крови (ммоль/л)	4,6±0,7 3,20-5,80	5,3±0,00001 5,3-5,4	P>0,05
ПТИ (%)	97,2±0,00001 97,2-97,3	-	
ПТИ время (сек.)	18,5±0,00001 18,5-18,6	-	
Фибриноген (г/л)	400,0±0,00001 400-401	-	
Мочевина (ммоль/л)	4,4±0,8 3,00-6,90	-	
Остаточный азот (ммоль/л)	14,4±2,3 11,0-21,5	-	
Креатинин (ммоль/л)	76,3±13,8 35,0-94,0	-	
Амилаза крови (ед/л)	133,6±0,00001 133,6-133,7	-	
СРБ (мг/л)	6,0±0,00001 2,39-2,4	-	
Ca ²⁺ (ммоль/л)	2,4±0,00001 2,39-2,4	-	
Холестерин (ммоль/л)	3,3±0,00001 3,3-3,4	-	

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 клинико-эпидемиологически (рисунок 3.2.4.7). При парвовирусной инфекции доступным является метод ИФА диагностики, при котором исключаются ложно положительные результаты, что может наблюдаться при использовании ПЦР диагностики.

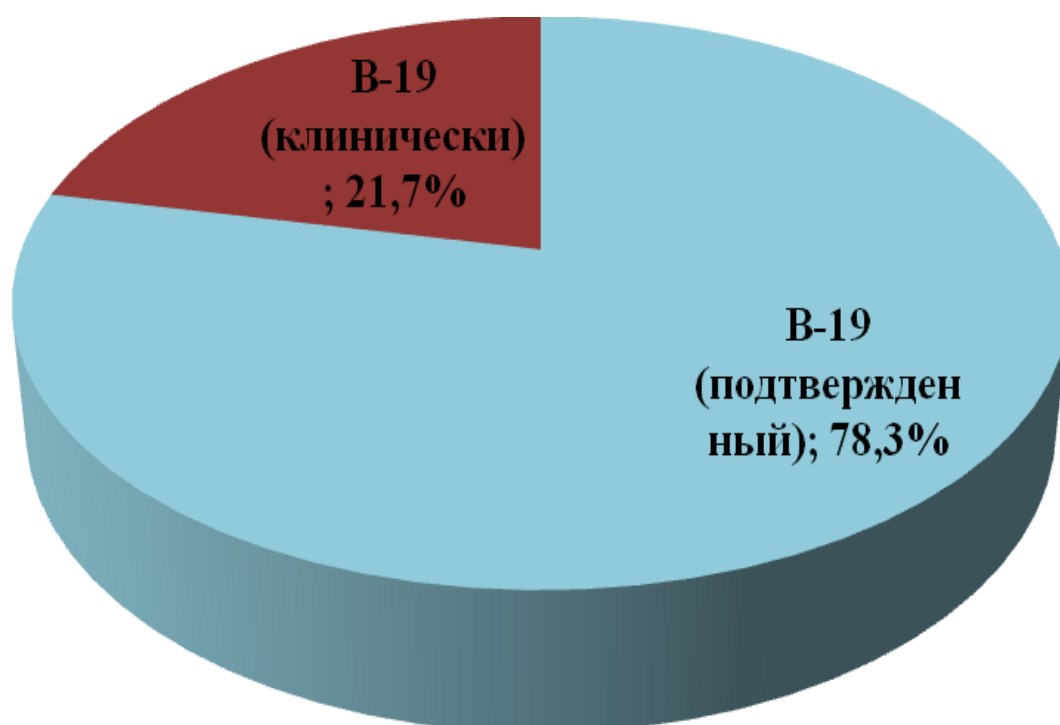


Рисунок 3.2.4.7 - Частота подтвержденного лабораторно диагноза парвовирусной инфекции В-19

Было отмечено относительно длительное пребывание больных с парвовирусной инфекцией В-19 в стационаре (рисунок 3.2.4.8), до 16 дней, но в среднем $4,8 \pm 0,4$ дня.

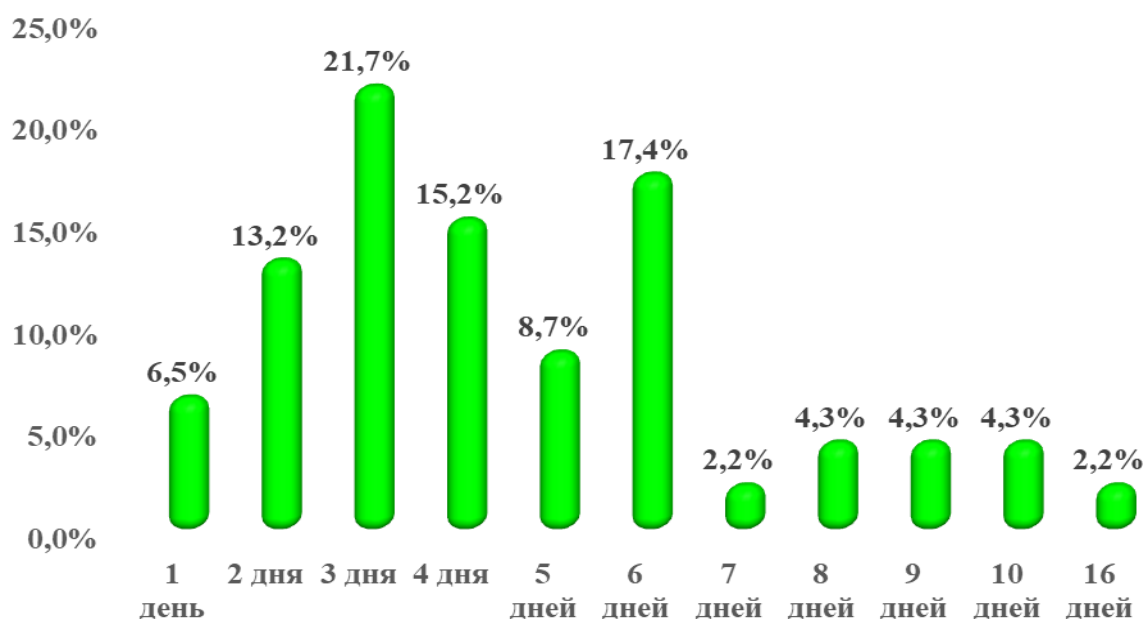


Рисунок 3.2.4.8 - Сроки пребывания в стационаре больных с парвовирусной инфекцией В-19 (койко-дни)

Поступление больных отмечалось как в ранние сроки, так и в поздние сроки болезни, длительное течение заболевания было обусловлено персистенцией вируса в организме человека и тяжестью проявлений болезни.

В процессе исследования и анализа полученных данных была проведена дифференциальная диагностика между клиническими показателями кори и парвовирусной инфекции В-19 (табл. 3.2.4.3).

Сроки поступления больных корью в РКИБ в среднем составили $4,2 \pm 0,068$ дней, что соответствует началу периода высыпаний, когда родители обращались за медицинской помощью в стационар. В катаральном периоде заболевание рассматривалось как банальное ОРВИ и лечение проводилось в амбулаторных условиях.

Таблица 3.2.4.3. - Сравнительная характеристика клинических показателей у больных корью и парвовирусной инфекцией В-19

Признаки	Корь M±m (n=619)	Парвовирусная инфекция В-19 M±m (n=46)	P
1	2	3	4
День болезни при поступлении (дни)	4,2±0,068	4,8±0,7	P>0,05
Тяжесть (%)			P>0,05
тяжелая форма	62,4	54,4	P>0,05
среднетяжелая форма	37,6	41,3	
Лихорадка (%)			P>0,05
37,0-38,4 ⁰ C	18,9	21,7	P>0,05
38,5-39,0 ⁰ C	81,1	78,3	
Длительность лихорадки (дни)	4,6±0,1	5,7±2,7	P>0,05
Миалгия, артралгия (%)	0,7	41,3	P<0,05
Рвота (%)	24,9	34,9	P<0,05
Гепатомегалия (%)	1,2	4,3	P>0,05
Конъюнктивит (%)	98,4	19,6	P<0,05
Склерит (%)	96,6	69,6	P<0,05
Светобоязнь (%)	95,6	17,4	P<0,05
Вид высыпаний (%):			
• пятнисто-папулезная			P<0,05
• мелкопятнистая	99,4	45,7	P<0,05
• пятнисто-папулезная+геморрагическая	0,3	15,2	
	2,1	13,0	

1	2	3	4
Этапность высыпаний (%)	99,5	4,3	P<0,05
Кожный зуд (%)	1,4	17,4	P<0,05
Пигментация после исчезновения сыпи (%)	96,4	21,7	P<0,05
Шелушение кожи (%)	70,6	17,4	P<0,05
Диарея (%)	33,6	23,9	P<0,05
Лимфаденопатия (%)	3,3	10,9	P<0,05
Частота осложнений (%)	56,4	41,4	P>0,05
Койко-дни (дни)	6,4±0,12	4,8±0,4	P<0,05

Обращение в стационар с подозрением на ПВИ В-19 было в среднем позже (4,8±0,7 дней), чем при кори, так как высыпания в данном случае обычно появлялись на коже к концу первой недели заболевания, хотя достоверной разницы по сравнению с корью выявлено не было (P>0,05). Также отмечали и позднее поступление (до 16-го дня) больных с парвовирусной инфекцией, длительное течение заболевания было обусловлено персистированием вируса в организме человека.

По тяжести заболевания было отмечено преобладание тяжелых форм болезни как при кори, так и при парвовирусной инфекции В-19 (62,4%; 54,4%). При расчете шансов и рисков развития тяжелых форм болезни у детей и подростков с корью и ПВИ В-19 (табл. 3.2.4.4) были получены результаты, свидетельствующие о низкой связи между этиологией инфекционного заболевания и риском развития тяжелой формы болезни. Т.е., как при кори, так и при парвовирусной инфекции В-19 существует вероятность развития тяжелой формы заболевания.

Таблица 3.2.4.4 – Шансы и риски развития тяжелых форм болезни у детей и подростков с корью и ПВИ В-19

Влияние этиологии инфекции на тяжесть заболевания	Критерии оценки значимости развития тяжелой формы от этиологии, оценка силы связи
Шанс развития тяжелой формы болезни у больных корью	15.44
Шанс развития тяжелой формы болезни у больных ПВИ В-19	11.09
OR \pm S	1.39 \pm 0.30
граница 95% ДИ (CI)	0.76-2.54
RR \pm S	1.14 \pm 0.13
граница 95% ДИ (CI)	0.87-1.50
Критерий Хи-квадрат	1.16
Точный критерий Фишера (двусторонний)	p>0,05
Критерий ф Критерий V Крамера	0.04 (сила связи незначительная)

* OR - отношение шансов; S - стандартная ошибка; RR - относительный риск; ДИ - доверительный интервал

Как при кори, так и при парвовирусной инфекции заболевание в основном начиналось остро с выраженных симптомов интоксикации и катарального синдрома. В клинической картине наблюдаемых экзантем чаще регистрировалась фебрильная лихорадка (81,1%; 78,3%). Средняя

продолжительность лихорадки при ПВИ В-19 была дольше ($4,6 \pm 0,1$; $5,7 \pm 2,7$ дней), хотя достоверных отличий выявлено не было ($P > 0,05$).

На фоне выраженных симптомов интоксикации миалгия и артралгия чаще регистрировалась ($P < 0,05$) у больных с парвовирусной инфекцией ($0,7\%$; $41,3\%$), причем, в отличие от кори, при парвовирусной инфекции поражение суставов сопровождалось отеками ($8,7\%$).

Рвота, как проявление интоксикации у детей отмечалась также чаще при ПВИ В-19, чем при кори ($24,9\%$; $34,9\%$). У пациентов на фоне выраженной интоксикации при развитии осложнений (пневмонии) была выявлена гепатомегалия ($1,2\%$; $4,3\%$), увеличения селезенки зарегистрировано только при парвовирусной инфекции ($4,3\%$), что подтверждает полиморфизм поражения данным вирусом (табл. 3.2.4.3).

Катаральный период кори, в отличие от ПВИ В-19 характеризовался яркой клиникой глазных симптомов: конъюнктивит ($98,4\%$; $19,6\%$), склерит ($96,6\%$; $69,6\%$), светобоязнь ($95,6\%$; $17,4\%$). Помимо глазных симптомов катаральный синдром был также представлен кашлем ($99,2\%$; $84,8\%$) и насморком ($99,4\%$; $82,6\%$) частота развития которых не имела значимых отличий ($P > 0,05$). Симптом Филатова-Бельского-Коплика был зафиксирован только при кори в $76,9\%$ случаев, что связано с кратковременностью данного симптома.

Характер высыпаний чаще был ($99,4\%$; $45,7\%$) пятнисто-папулезным, однако при ПВИ В-19 регистрировали также мелкопятнистую сыпь ($15,2\%$), и появление геморрагических элементов на фоне пятнисто-папулезных ($13,0\%$). В $15,2\%$ случаев парвовирусная инфекция сопровождалась возникновением, так называемой, «кружевной» сыпи, которая не характерна для кори (табл. 3.2.4.3). Для ПВИ В-19 также патогномичным проявлением был симптом «пощечины». Этапность высыпаний ($99,5\%$; $4,3\%$), пигментация после исчезновения сыпи ($96,4\%$; $21,7\%$) и шелушение кожных покровов ($70,6\%$; $17,4\%$) чаще встречались при кори по сравнению с парвовирусной инфекцией ($P < 0,05$). Кожный зуд был зарегистрирован лишь

в 1,4% случаев кори (что было обусловлено развитием аллергических реакций в связи с использованием некоторых лекарственных препаратов) и 17,4% ПВИ В-19 (что не исключает сенсibilизацию организма на фоне длительного персистирования вируса).

Невыраженная лимфаденопатия регистрировалась как при кори, так и при ПВИ В-19 (3,3%;10,9%), при этом увеличение затылочных и заднешейных лимфатических узлов было больше характерно у больных с парвовирусной инфекцией В-19 ($P<0,05$). Диарея чаще ($P<0,05$) наблюдалась кори (33,6%) реже при парвовирусной инфекции (23,9%).

Частота развития осложнений со стороны респираторного тракта на фоне течения основного заболевания отмечали как у больных с корью, так и парвовирусной инфекции В-19 (56,4%; 41,4%). При расчете шансов и рисков развития осложнений у детей и подростков с корью и ПВИ В-19 (табл. 3.2.4.5) были получены результаты, свидетельствующие о низкой связи между этиологией инфекционного заболевания и риском развития осложнений.

Наиболее часто регистрировалось такое осложнение, как пневмония (41,5%; 19,6%), реже развивался вторичный круп (6,3%; 10,9%). При кори также регистрировали синдром бронхиальной обструкции у 8,0% и гнойный тонзиллит – у 0,8% больных.

Лабораторно 306 (49,4%) человек с корью были обследованы методом ИФА крови с положительным показателем на IgM и ПЦР. В 50,6% (313 человек) случаях анализ крови на корь не брали, и клинический диагноз был выставлен клинико-эпидемиологически. Для подтверждения клинического диагноза парвовирусной инфекции В-19 был использован метод ИФА крови, который был положительным в 78,3% случаев, у 21,7% пациентов диагноз ПВИ В-19 был выставлен клинико-эпидемиологически, по контакту с лабораторно выявленным пациентом.

Таблица 3.2.4.5. – Шансы и риски развития осложнений у детей и подростков с корью и ПВИ В-19

Влияние этиологии инфекции на развитие осложнений	Критерии оценки значимости развития осложнений от этиологии, оценка силы связи
Шанс развития осложнений у больных корью	18.36
Шанс развития осложнений у больных ПВИ В-19	10.0
OR \pm S	1.83 \pm 0.31
граница 95% ДИ (CI)	1.00-3.37
RR \pm S	1.36 \pm 0.17
граница 95% ДИ (CI)	0.96-1.94
Критерий Хи-квадрат	3.93
Точный критерий Фишера (двусторонний)	P>0,05
Критерий ϕ Критерий V Крамера	0.07 (сила связи незначительная)

* OR - отношение шансов; S - стандартная ошибка; RR - относительный риск; ДИ - доверительный интервал

В общем анализе крови при поступлении больных с корью и ПВИ В-19 показатели были характерны для вирусных инфекций, статистически значимых различий не выявлено. Однако в динамике заболевания при парвовирусной инфекции В-19 отмечались низкие показатели гемоглобина и нарастание эозинофилов в крови, это могло быть обусловлено длительной персистенцией возбудителя в организме, а также длительностью течения болезни, что не исключает фактор сенсibilизации организма.

Исход заболевания, в основном был выздоровление (52,4%; 32,6%) и улучшение (45,7%; 65,2%), у 4-х пациентов (0,6%) с корью был зарегистрирован неблагоприятный (летальный) исход из-за тяжести состояния и развившихся осложнений.

Среднее пребывание в стационаре было достоверно дольше ($P < 0,05$) при кори ($6,4 \pm 0,12$; $4,8 \pm 0,4$ дней), что связано в большей степени с соблюдением критериев выписки и учетом длительности заразного периода при кори.

Таким образом, корь чаще регистрировалась (82,4%) среди детей раннего возраста, у больных парвовирусной инфекцией (В-19) дети до года болели редко (8,7%), большинство (56,6%) больных составили дети и подростки в возрасте 7-19 лет. Преобладание девочек среди больных с парвовирусной инфекцией (41,7%; 58,7%) в подростковом возрасте должно вызывать настороженность, учитывая возможность вертикальной передачи ПВИ В-19 плоду. Контакт с инфекционным больным чаще выявляли при кори (46,7%; 17,4%) из-за слабой осведомленности населения об особенностях клинических проявлений парвовирусной инфекции В-19, а также возможности течения данного заболевания в стертой форме. Как при кори, так и при ПВИ В-19 преобладали тяжелые формы болезни (62,4%; 54,4%). Расчет шансов и рисков развития тяжелых форм болезни свидетельствует о низкой связи между этиологией инфекционного заболевания и риском развития тяжелой формы болезни. Для типичной кори характерна периодичность течения заболевания, для ПВИ В-19 - нет. Яркая клиника глазных симптомов больше была характерна для кори, в отличие от ПВИ В-19: конъюнктивит (98,4%; 19,6%), склерит (96,6%; 69,6%), светобоязнь (95,6%; 17,4%). Высыпания при кори и ПВИ В-19 чаще были представлены пятнисто-папулезной экзантемой (99,4%; 45,7%), однако при ПВИ В-19 регистрировали также мелкопятнистую сыпь (15,2%), геморрагическую (13,0%) и в 15,2% случаев «кружевную» сыпь. Этапность высыпаний (99,5%; 4,3%), пигментация после исчезновения сыпи (96,4%; 21,7%) и шелушение кожных покровов (70,6%; 17,4%) чаще встречались при кори по сравнению с парвовирусной инфекцией ($P < 0,05$). Миалгия и артралгия (0,7%; 41,3%), гепатомегалия (1,2%; 4,3%), как проявление выраженных симптомов интоксикации чаще регистрировалась

($P < 0,05$) у больных с парвовирусной инфекцией. Увеличение селезенки зарегистрировано только при парвовирусной инфекции (4,3%), что подтверждает полиморфизм поражения данным вирусом. Патогномичным признаком кори был симптом Филатова-Бельского-Коплика (76,9%), при ПВИ В-19 также патогномичным проявлением является симптом «пощечины». Шансы и риски развития осложнений у детей и подростков с корью и ПВИ В-19 показали низкую связь между этиологией инфекционного заболевания и риском развития осложнений. В период элиминации кори каждый случай подозрительный на корь должен быть лабораторно подтвержден. Разнообразие клинических проявлений парвовирусной инфекции В-19, вызывает сложности в проведении дифференциальной диагностики и диктует необходимость широкого внедрения лабораторных методов, способных выявить вирус В-19 на ранних этапах исследования.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что без лабораторной диагностики трудно дифференцировать парвовирусную инфекцию с корью, а также риск развития тяжелых форм болезни и осложнений у больных зависит от этиологического фактора. Ранняя диагностика парвовирусной инфекции позволит своевременно адаптировать лечение для снижения риска развития тяжелых и осложненных форм болезни.

ПАРВОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В-19 (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Девочка в возрасте 11 лет 10 месяцев поступила в Республиканскую клиническую инфекционную больницу 1 мая 2019 года. Поступала без направления (самообращение) на 5-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела до $41,0^{\circ}\text{C}$, зуд и гнойные выделения из глаз, боль в горле, высыпания по всему телу. Заболевание началось остро. Дома мать занималась самолечением. Ребенок получал парацетамол, ацикловир, антигриппин в таблетках. На 2-й день болезни по всему телу, одномоментно

появились пятнисто-папулезные высыпания, на 4-й день болезни присоединился гнойный конъюнктивит, склерит, после чего родители обратились к врачу.

При поступлении в анамнезе установлено, что ребенок от 1-й беременности и родов, беременность у мамы протекала без осложнений, роды в срок, самостоятельные. Прививки получала в срок. Посещала школу, в эпидемиологическом анамнезе не исключается контакт с больным, у которого были проявления ОРИ.

При поступлении температура 37,6⁰С, рост 145 см, вес 30 кг., состояние средней тяжести за счет умеренных симптомов интоксикации. По всему телу отмечалась обильная, пятнисто-папулезная сыпь, включая ладони и стопы. Врачами приемного отделения РКИБ был выставлен предварительный диагноз «Аденовирусная инфекция, сыпь неясного генеза».

В дальнейшем, при объективном осмотре ребенка была выявлена яркая гиперемия и отечность слизистой ротоглотки, увеличение небных миндалин (катаральный тонзиллит), мелкие пятнисто-папулезные высыпания на слизистой мягкого и твердого неба. Лихорадка до субфебрильных цифр сохранялась еще 3 дня. Высыпания на коже были «кружевные», с неровными краями, пятнисто-папулезные, фон кожи неизменен, на лице, в области щек, сыпь сливного характера – типичный симптом «пощечины» (рисунок 3.2.4.9). Отмечался слабовыраженный кожный зуд, что также говорит в пользу диагноза «парвовирусная инфекция В-19». В дальнейшем сыпь имела тенденцию к угасанию, пигментации при этом не отмечалось.



Рисунок 3.2.4.9 - Высыпания на коже лица при поступлении ребенка с парвовирусной инфекцией В-19 в стационар

Было проведено лабораторное обследование: в общем анализе крови все показатели были в пределах возрастной нормы (гемоглобин - 128г/л, эритроциты - $4,4 \cdot 10^9$ /л, Цп - 0,87, тромбоциты - $190 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты - $\cdot 10^9$ /л, п/я - 2,0%, с/я - 47,0%, лимфоциты - 44,0%, моноциты - 7,0%, СОЭ - 14 мм/час). Общий анализ мочи был без особенностей (цвет - светло-желтый, прозрачность - полная, удельный вес - 1020, белка нет, эпителиальные клетки - 2-3-3, лейкоциты - 5-6-6, эритроцитов нет, слизь ++). Ребенок был проконсультирован дерматологом (рисунок 3.2.4.10), заключение: «Многоморфная экссудативная эритема, инфекционно-токсическая форма?», был назначен тиосульфат натрия 30,0%, диазолин, преднизолон, ацикловир. Анализ крови ИФА IgM к вирусу В-19- положительный.

Лечение проводилось симптоматическое. Проводилась парентеральная дезинтоксикация с использованием физиологического раствора 0,9% в течение 4-х дней, получала антигистаминные препараты (диазолин) в течение 6-ти дней, кальция глюконат, тиосульфат натрия в течение 4-х дней, жаропонижающие препараты. В течение одного дня использовали кортикостероиды (преднизолон) внутривенно струйно.



Рисунок 3.2.4.10 - Высыпания на коже ребенка с парвовирусной инфекцией В-19 в стационар в динамике

Была выписана 7 мая с клиническим диагнозом: «парвовирусная инфекция В-19, среднетяжелая форма», с улучшением состояния, осложнений в данном случае у ребенка не было зафиксировано. Были даны рекомендации по дальнейшему ведению пациента в амбулаторных условиях: контроль показателей крови, УЗИ внутренних органов в динамике.

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 при энтеровирусной инфекции (рисунок 3.2.5.1).

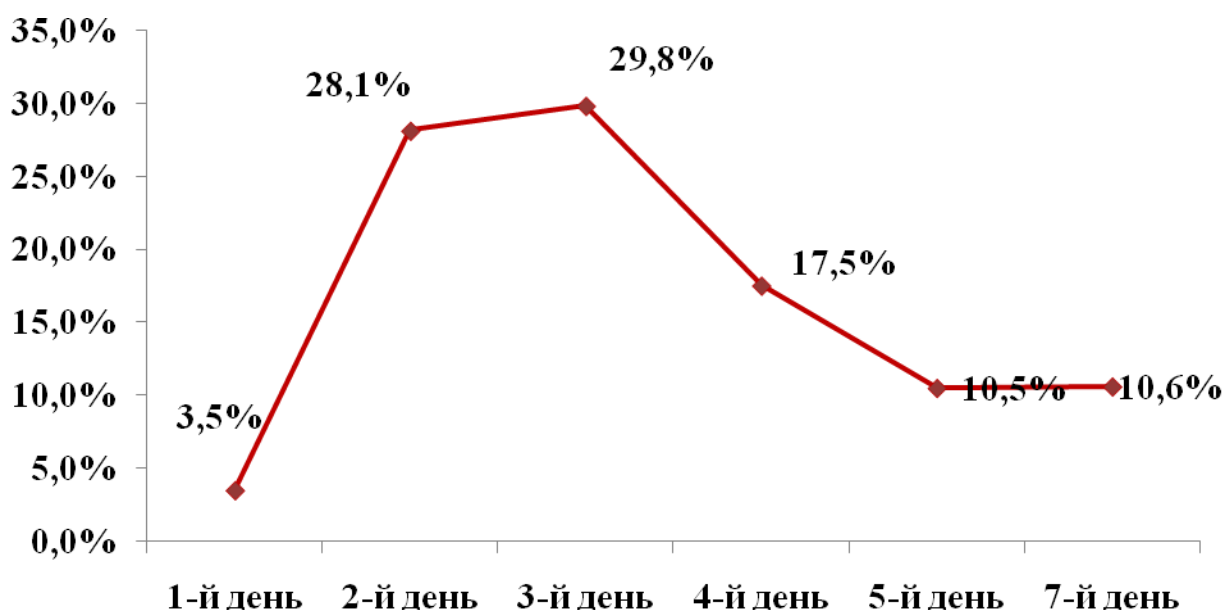


Рисунок 3.2.5.1 - Сроки поступления в стационар у больных с энтеровирусной экзантемой

Около 80,5% больных обращались в РКИБ без направления, минуя первичное звено. Диагнозы при направлении были самые разнообразные: ОРВИ, сыпь неясного генеза, скарлатина и герпетическая инфекция и лишь в 8,8% случаев - энтеровирусная инфекция. В то же время, при поступлении в стационар диагноз энтеровирусная инфекция был выставлен в 73,7% случаев, у 24,5% пациентов была заподозрена корь (рисунок 3.2.5.2). Что также подтверждает наличие определенных трудностей при проведении дифференциальной диагностики кореподобных экзантем, даже в условиях стационара. Следует отметить, что большой процент диагноза энтеровирусной инфекции при поступлении обусловлен не уровнем квалификации врачей, а свойство энтеровирусов к политропизму поражения органов и систем.

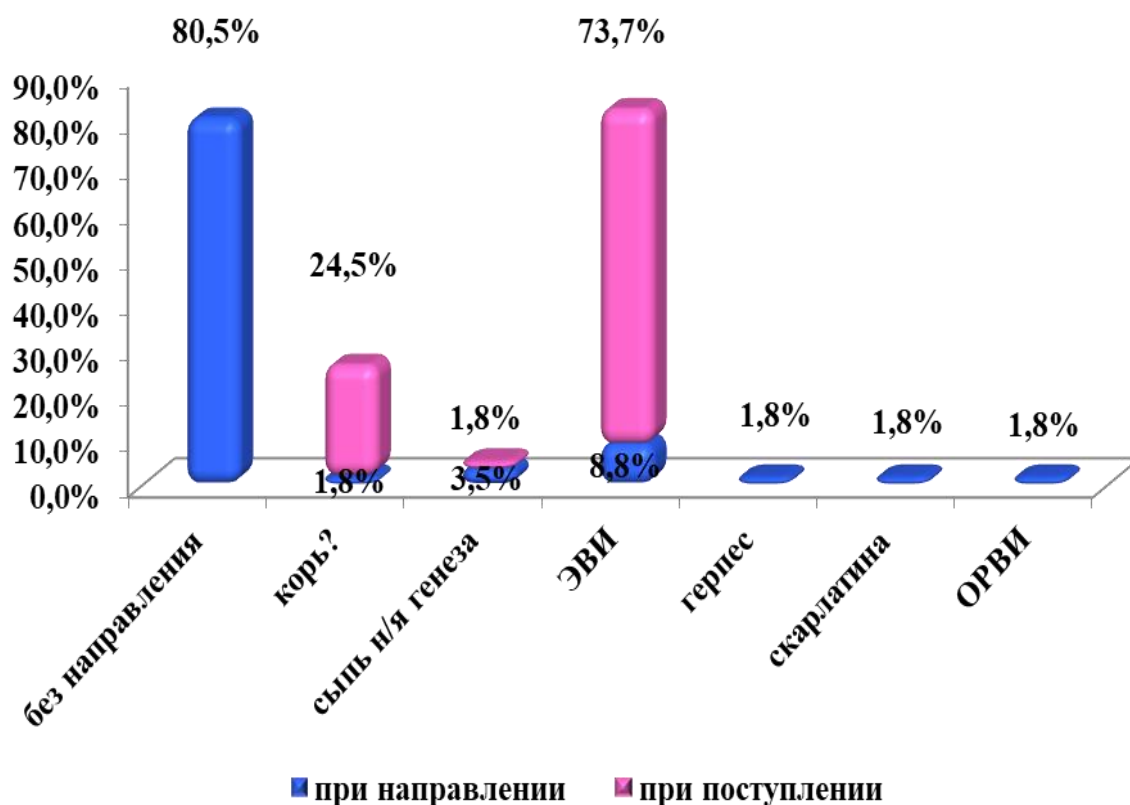


Рисунок 3.2.5.2 - Диагнозы при направлении и поступлении в стационар у больных с энтеровирусной экзантемой

У каждого 3-го больного (31,6%) с энтеровирусной экзантемой заболевание протекало в тяжелой форме (рисунок 3.2.5.3).

Тяжесть состояния при поступлении, в основном была обусловлена симптомами интоксикации, т.к. у всех пациентов с клиникой энтеровирусной экзантемы также отмечалась симптоматика энтеровирусной лихорадки. Один ребенок (1,8%) по тяжести состояния получал лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии.

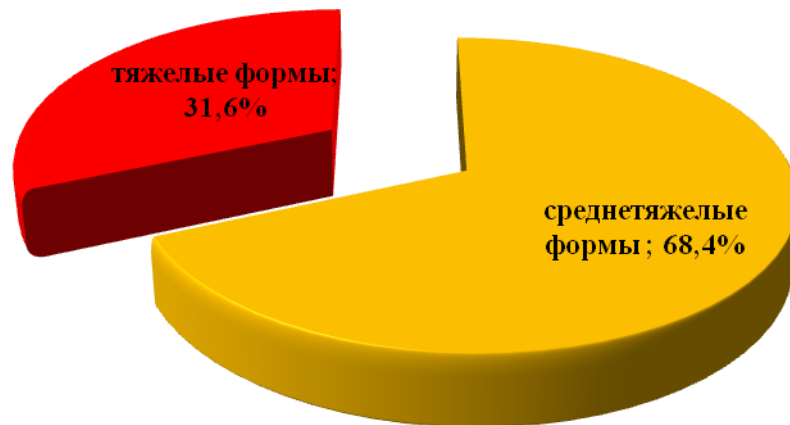


Рисунок 3.2.5.3 - Тяжесть энтеровирусной инфекции у больных детей и подростков

Повышение температуры тела до субфебрильных цифр у больных с энтеровирусной экзантемой было зарегистрировано в 40,4% случаев, в 59,6% случаев лихорадка доходила до фебрильных цифр (рисунок 3.2.5.4). Длительность лихорадки, в среднем составила $3,6 \pm 0,17$ дней, длительность интоксикации – $5,7 \pm 0,3$ дней.

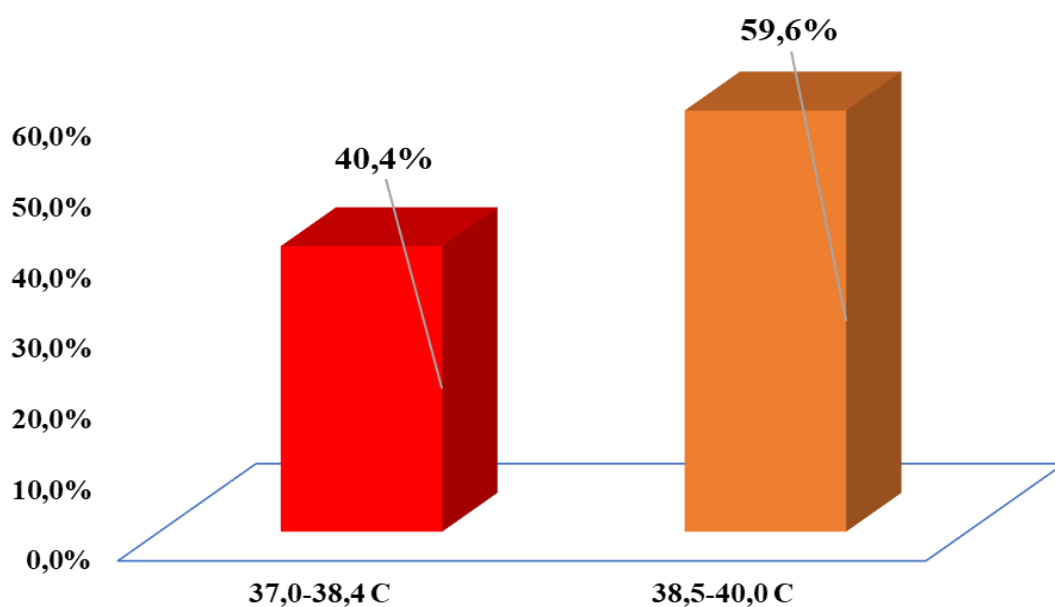


Рисунок 3.2.5.4 - Выраженность лихорадки у больных с энтеровирусной экзантемой

На тяжесть заболевания также оказывало непосредственное влияние (рисунок 3.2.5.5) наличие отягощенного преморбидного фона (анемия, аллергические проявления, патология со стороны ЦНС).

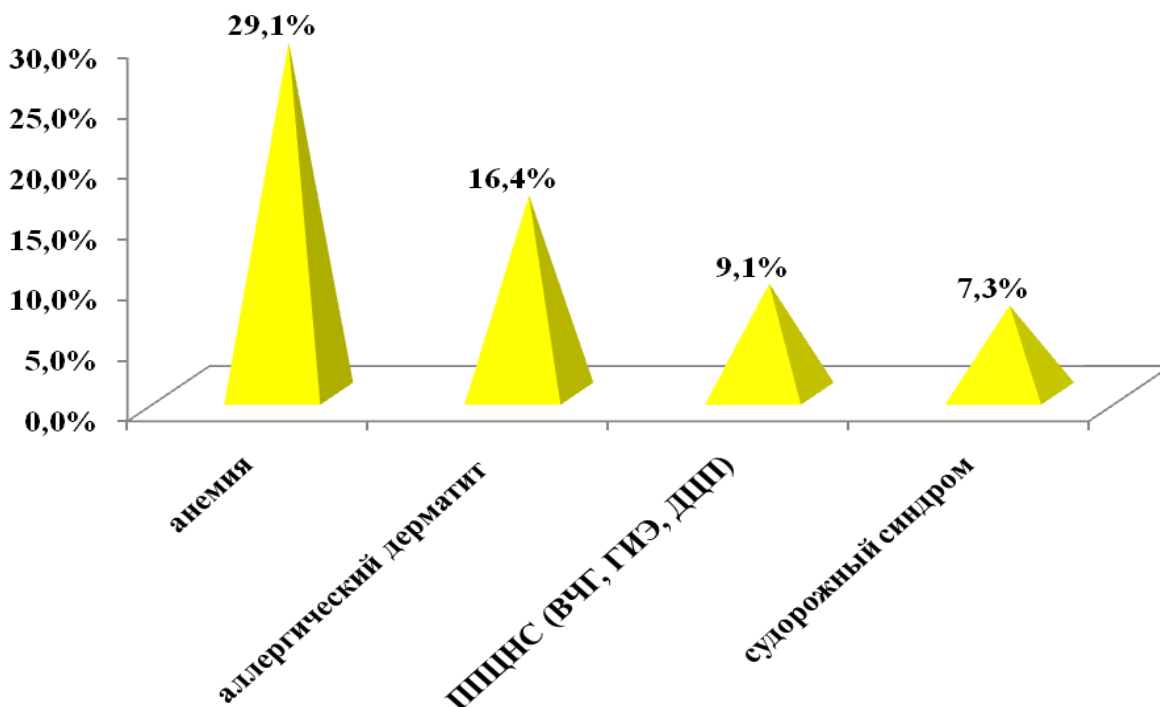


Рисунок 3.2.5.5 - Преморбидный фон у детей с энтеровирусной экзантемой

Среди других симптомов энтеровирусной экзантемы явления конъюнктивита зарегистрировано у 16,1% больных, склерита у 42,9% детей, 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%, боль в горле - 38,6%, миалгия – 7,4%, гепатомегалия – 3,6%, спленомегалия – 1,9% (рисунок 3.2.5.6). Боль в животе была зарегистрирована у 29,8% больных, в 35,7% случаев параллельно с энтеровирусной экзантемой у детей наблюдалась секреторная диарея.



Рисунок 3.2.5.6 - Основные симптомы энтеровирусной экзантемой у детей и подростков

Высыпания на коже появлялись, в основном в 1-е 3 дня (в среднем $2,5 \pm 0,1$ день) от начала заболевания (77,7%). В основном, наблюдалась пятнисто-папулезная сыпь (38,6%), также отмечались мелкопятнистые высыпания (в 36,8%) на коже, реже у детей наблюдались пятнисто-папулезные высыпания, которые сопровождалось появлением везикул (по типу «нога», «рука», «рот» - HFMD: Hand, Food and Mouth disease), а также геморрагическими элементами (рисунок 3.2.5.7).

Кожный зуд регистрировался у 9,1% пациентов. В 89,1% случаев высыпания на коже возникали одномоментно или в течение 1 суток, у 20,0% пациентов с энтеровирусной экзантемой сыпь подсыпала 2-3 дня. Сыпь сохранялась на коже, в среднем $3,6 \pm 0,1$ дней, пигментации, шелушения после исчезновения сыпи не было.

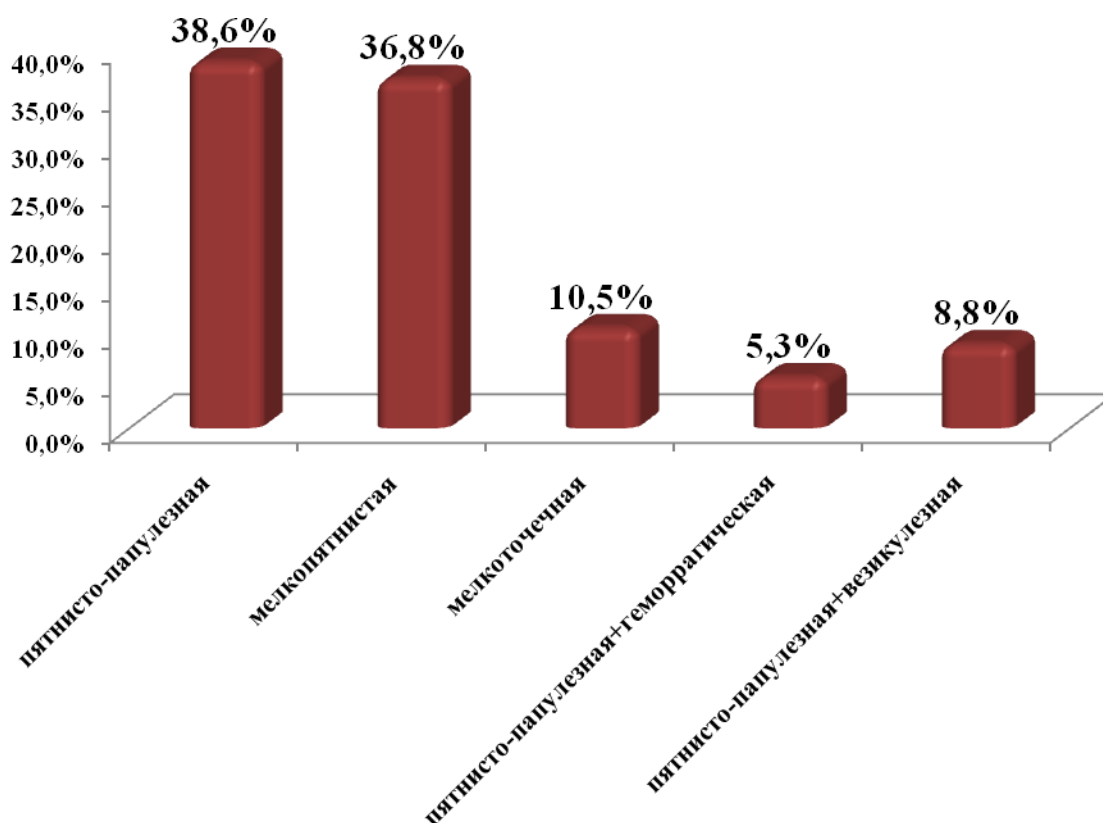


Рисунок 3.2.5.7 - Сыпь при энтеровирусной экзантеме у детей и подростков, госпитализированных в РКИБ

Частота развития осложнений на фоне течения энтеровирусной инфекции составила 32,7%. Одним из осложнений энтеровирусной инфекции у детей был круп, с явлениями дыхательной недостаточности, который отмечался в 1,8% случаев, что было связано с вирусным поражением слизистой оболочки верхних дыхательных путей. В тоже время, у 3,6% пациентов выявлены признаки синдрома бронхиальной обструкции, как поражение нижних дыхательных путей. Также у 3,7% больных детей выявлена пневмония, и у 20,0% - клиника стоматита. Это свидетельствует о том, что при энтеровирусной инфекции в воспалительный процесс вовлекаются все органы и системы, т.е. отмечался характерный для энтеровирусной инфекции полиморфизм симптомов болезни и осложнений (рисунок 3.2.5.8).

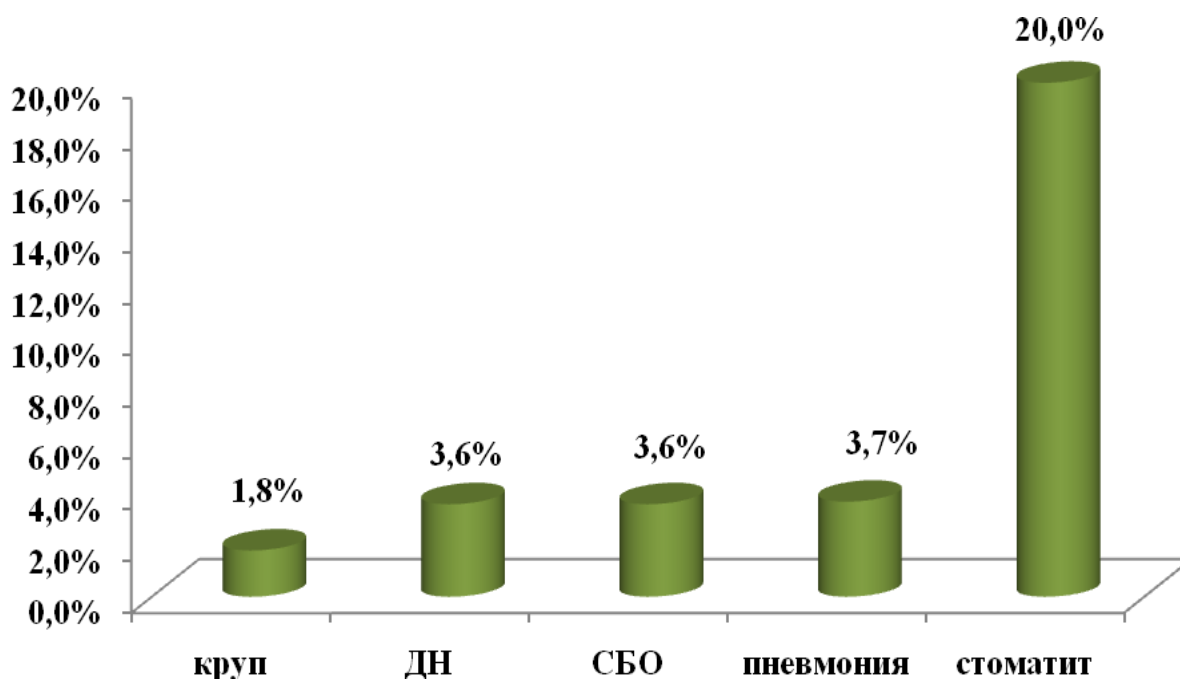


Рисунок 3.2.5.8 - Осложнения энтеровирусной инфекции у детей и подростков

При лабораторном исследовании общего анализа крови у больных с энтеровирусной экзантемой было выявлена типичная картина крови для вирусной инфекции, однако отмечена тенденция к снижению как показателей красной крови, так и лейкоцитов в динамике заболевания, без достоверной разницы (табл. 3.2.5.1).

При изучение биохимических показателей крови у больных с энтеровирусной инфекцией отмечалась гипопроteinемия (за счет альбумина), низкие показатели ПТИ, а также снижение уровня электролитов (калий, кальций). Все эти изменения обусловлены политропизмом, в частности, поражением печени, а также развитием вирусной диареи (табл. 3.2.5.2).

Таблица 3.2.5.1 - Показатели общего анализа крови у больных с энтеровирусной инфекцией

Показатели общего анализа крови	При поступлении M±m (min-max)	При выписке M±m (min-max)	P
Гемоглобин (г/л)	118,1±1,7 91-148	83,0±21,7 60-132	P>0,05
Эритроциты (x10 ¹² кл/л)	3,8±0,05 3,0-5,1	2,7±0,7 1,0-4,3	P>0,05
ЦП	0,9±0,008 0,8-1,0	0,6±0,1 0,4-0,9	P<0,05
Лейкоциты (x10 ⁹ кл/л)	8,7±0,6 2,1-29,8	6,4±2,0 2,0-14,9	P>0,05
П/я (%)	4,4±0,3 2-18	2,8±0,9 0-7	P>0,05
С/я (%)	47,2±2,5 11,0-85,0	32,7±10,1 0-62	P<0,05
Эозинофилы (%)	2,3±0,5 1-7	-	
Лимфоциты (%)	40,9±2,6 9,0-78,0	30,3±9,4 0-71	P>0,05
Моноциты (%)	7,1±0,2 2-10	5,6±1,4 0-9	P>0,05
СОЭ (мм/ч)	14,8±1,5 1-49	9,7±4,5 1-34	P>0,05
Тромбоциты (x10 ⁹ кл/л)	256,1±13,2 118-521	235,4±76,5 1-473	P>0,05

Таблица 3.2.5.2 - Показатели биохимического анализа крови у больных с энтеровирусной инфекцией

Показатели биохимического анализа крови	При поступлении M±m (min-max)	При выписке M±m (min-max)	P
Мочевина (ммоль/л)	4,1±1,3 0,0-13,9	1,1±0,0001 0,0-3,4	P<0,05
Остаточный азот (ммоль/л)	11,4±3,5 0,0-36,0	3,4±0,0001 0,0-10,2	P<0,05
Креатинин (ммоль/л)	54,8±10,6 0,0-85,0	22,7±0,0001 0,0-68,0	P<0,05
Фибриноген (г/л)	201,2±82,1 0,0-400,0	-	
Сахар крови (ммоль/л)	4,7±1,4 0,0-12,0	-	
Общий белок крови (г/л)	42,9±13,6 38,0-71,0	-	
ПТИ (%)	74,9±25,0 0,0-105,0	-	
ПТИ время (сек.)	13,5±4,5 0,0-19,0	-	
K ⁺ (ммоль/л)	3,4±0,6 0,0-5,4	-	
Na ⁺ (ммоль/л)	69,0±0,0 0,0-138,0	-	
Cl ⁻ (ммоль/л)	80,8±20,3 0,0-108,0	-	
Mg ²⁺ (ммоль/л)	0,7±0,1 0,0-0,9	-	
Ca ²⁺ (ммоль/л)	1,7±0,2 0,0-2,5	-	
СРБ (мг/л)	13,8±2,9 0-24	-	

Для уточнения диагноза кроме характерных клинико-эпидемиологических данных у 35,7% пациентов с подозрением на энтеровирусную экзантему, часто при наличии диареи использовали экспресс-тест Cer 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, в 5,2% случаев отмечался самоход после улучшения состояния (рисунок 3.2.5.9).



Рисунок 3.2.5.9 - Исход заболевания у больных энтеровирусной инфекцией детей и подростков

Был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей больных с диагнозом «корь» и «энтеровирусная экзантема». Все дети в сравниваемых группах поступили в инфекционный стационар на (4,2; 4,5) – (3,9; 4,4) день болезни и были госпитализированы в профильные

отделения. Заболевание в этих группах начиналось остро с симптомов интоксикации и катаральных явлений.

Как показано в таблице 3.2.5.3, статистически значимо чаще ($P < 0,001$) повышение температуры тела до фебрильных цифр ($38,5-39,0^{\circ}\text{C}$) и длительность лихорадки ($4,6 \pm 0,1$; $3,6 \pm 0,17$ дней), интоксикация отмечены у детей с корью ($81,1\%$; $47,4\%$), чем у детей с энтеровирусной экзантемой.

Таблица 3.2.5.3 - Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у больных корью и энтеровирусной экзантемой

Признаки	Корь M±m (n=619)	Энтеровирусная экзантема M±m (n=57)	P
Лихорадка (%)	18,9	40,4	P<0,001
$37,0-38,4^{\circ}\text{C}$	81,1	47,4	P<0,001
$38,5-39,0^{\circ}\text{C}$	-	12,2	P<0,001
$39,0-40,0^{\circ}\text{C}$			
Длительность лихорадки (дни)	$4,6 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,17$	P<0,05
Длительность интоксикации (дни)	$5,5 \pm 0,1$	$5,7 \pm 0,3$	$P > 0,05$
Миалгия, артралгия (%)	0,7	7,4	P<0,001
Рвота (%)	24,9	33,4	P<0,05
Гепатомегалия (%)	1,2	3,6	P<0,05
Конъюнктивит (%)	98,4	16,1	P<0,001
Склерит (%)	96,6	42,9	P<0,001
Светобоязнь (%)	95,6	12,5	P<0,001
Кашель (%)	99,2	71,9	P<0,05
Насморк (%)	99,4	71,9	P<0,05
Гиперемия зева (%):			
• слабая	0,5	-	-
• умеренная	86,4	45,6	P<0,05
• выраженная	13,1	54,4	P<0,001
Боль в горле (%)	3,3	38,6	P<0,001
Диарея (%)	33,6	35,7	$P > 0,05$
Лимфаденопатия (%)	3,3	5,5	$P > 0,05$
Симптом Филатова-Коплика (%)	76,9	-	

Длительность симптомов интоксикации не имела статистически значимых отличий ($P>0,05$) и в среднем составила ($5,5\pm 0,1$; $5,7\pm 0,3$ дней). Следует отметить, что такие симптомы интоксикации, как миалгия с артралгией ($0,7\%$; $7,4\%$) и рвота ($24,9\%$; $33,4\%$) статистически значимо чаще ($P<0,001$) отмечали у детей с энтеровирусной экзантемой.

Катаральный синдром (кашель ($99,2\%$; $71,9\%$), насморк ($99,4\%$; $71,9\%$)), в том числе глазные симптомы (конъюнктивит ($98,4\%$; $16,1\%$), склерит ($96,6\%$; $42,9\%$), светобоязнь ($95,6\%$; $12,5\%$)), были чаще (статистически значимо) у больных с корью.

У $76,9\%$ детей с корью обнаружен специфический симптом болезни – пятна Филатова-Бельского-Коплика. Интересно отметить, что у детей с энтеровирусной инфекцией статистически значимо ($P<0,001$) чаще регистрировали гипертрофию лимфоидной ткани задней стенки глотки и боль в горле при осмотре ($16,8\%$; $59,6\%$), а также боли в животе ($21,0\%$; $29,8\%$), что связано с тропностью вируса ко многим органам и системам, полиморфизмом клинических проявлений соответственно, а также частотой развития герпангины. У каждого третьего ребенка ($33,6\%$; $35,7\%$) в сравниваемых группах заболевание сопровождалось диареей.

У всех больных в сравниваемых группах на коже была сыпь, которая появилась на 2-3 день болезни ($3,2\pm 0,05$; $2,5\pm 0,1$) и сохранялась в течение 3-4 дней ($3,6\pm 0,05$; $3,6\pm 0,1$). У $99,5\%$ детей с корью выявлена характерная этапная пятнисто-папулезная сыпь ($99,4\%$; $38,6\%$), тогда как у пациентов с энтеровирусной инфекцией регистрировали также мелкопятнистые ($0,3\%$; $36,8\%$), пятнисто-папулезно-геморрагические ($2,1\%$; $5,3\%$), и реже ($8,8\%$) пятнисто-папулезно-везикулезные высыпания. После исчезновения сыпи пигментация кожи ($96,4\%$) и шелушение ($70,6\%$) выявлены у больных корью. Статистически значимо ($P<0,001$) чаще ($1,4\%$; $9,1\%$) кожный зуд в периоде высыпаний регистрировали у детей с энтеровирусной инфекцией, что связано с политропизмом энтеровируса и большей сенсibilизацией организма.

Корь по сравнению с энтеровирусной экзантемой чаще протекала в тяжелой форме (62,4%; 31,6%). Тяжесть заболевания была обусловлена симптомами интоксикации, выраженностью катаральных явления, а также частотой развития осложнений (56,4%; 32,7%). Был проведен расчет шансов и рисков развития тяжелых форм кори и ЭВИ, была выявлена слабая связь (табл. 3.2.5.4).

Таблица 3.2.5.4 - Шансы и риски развития тяжелых форм болезни у детей и подростков с корью и ЭВЭ

Влияние этиологии инфекции на тяжесть заболевания	Критерии оценки значимости развития тяжелой формы от этиологии, оценка силы связи
Шанс развития тяжелой формы болезни у больных корью	21.44
Шанс развития тяжелой формы болезни у больных ЭВЭ	5.97
OR _{±S}	3.58 _{±0.29}
Граница 95% ДИ (CI)	2.01-6.42
RR _{±S}	1.97 _{±0.19}
Граница 95% ДИ (CI)	1.34-2.90
Критерий Хи-квадрат	20.56
Уровень значимости	P<0,001
Критерий φ	0,17
Критерий V Крамера	(сила связи слабая)

OR -отношение шансов; S - стандартная ошибка; RR - относительный риск;
ДИ - доверительный интервал

Осложнения, в основном, были обусловлены наслоением вторичной бактериальной инфекции, что больше характерно для течения кори, в связи с развитием посткоревой анергии. Ведущее место занимала пневмония (41,5%; 3,7%), реже регистрировался вторичный круп (6,3%; 1,8%) и синдром бронхиальной обструкции (8,0%; 3,6%). У 20,0% детей с энтеровирусной инфекцией развился стоматит. Расчет шансов и рисков развития осложнений у больных с корью и ЭВИ также показал слабую связь (табл. 3.2.5.5).

Таблица 3.2.5.5 - Шансы и риски развития осложнений у детей и подростков с корью и ЭВЭ

Влияние этиологии инфекции на развитие осложнений	Критерии оценки значимости развития осложнений от этиологии, оценка силы связи
Шанс развития осложнений у больных корью	19.38
Шанс развития осложнений у больных ЭВЭ	6.92
OR _{±S} граница95% ДИ (CI)	2.80 _{±0.29} 1.56-5.01
RR _{±S} граница95% ДИ (CI)	1.78 _{±0.19} 1.21-2.63
Критерий Хи-квадрат	12.93
Уровень значимости	P<0,001
Критерий φ Критерий V Крамера	0.14 (сила связи слабая)

OR -отношение шансов; S - стандартная ошибка; RR - относительный риск;
ДИ - доверительный интервал

При обследовании больных корью и энтеровирусной экзантемой отмечали типичные для вирусной инфекции изменения – лейкопения с лимфоцитозом. При этом, в динамике, на фоне течения энтеровирусной инфекции, статистически значимо чаще развивалась анемия (уровень гемоглобина: $114,1 \pm 2,1$; $83,0 \pm 21,7$). В биохимических анализах крови у пациентов в сравниваемых группах показал наличие умеренного снижения уровня кальция ($1,6 \pm 0,09$; $1,7 \pm 0,2$), а также гипопроteinемия ($60,9 \pm 1,3$; $42,9 \pm 13,6$) у детей с энтеровирусной экзантемой ($P < 0,001$). Все это также обусловлено полиморфизмом клинических проявлений энтеровирусной инфекции.

Дети, больные корью статистически значимо ($P < 0,001$) дольше находились в стационаре не только по тяжести состояния ($6,4 \pm 0,12$; $4,02 \pm 0,4$ дней), а также с учетом сроков изоляции. Все дети были выписаны из стационара с клиническим улучшением.

Таким образом, следует отметить, что клинически для кори более характерным является острое начало болезни, выраженные симптомы интоксикации, сопровождающиеся фебрильной лихорадкой, выраженные катаральных явлений у абсолютного большинства пациентов, а также в 76,9% случаев наличие патогномичных пятен Филатова-Бельского-Коплика. Клиника кори характеризуется периодичным течением, этапным появлением пятнисто-папулезной сыпи (99,4%) на $3,2 \pm 0,05$ день болезни, с последующей пигментацией (96,4%) и шелушением (70,6%). Корь протекает преимущественно в тяжелой форме (62,4%; 31,6%) с развитием осложнений (56,4%; 32,7%), среди которых ведущее место занимает пневмония (41,5%; 3,7%) ($P < 0,001$).

Для энтеровирусной экзантемы также характерно острое начало болезни, но преобладала субфебрильная лихорадка, миалгия с артралгией (0,7%; 7,4%), рвота (24,9%; 33,4%), боль в горле (38,6%; 3,3%), гипертрофия лимфоидной ткани (16,8%; 59,6%), а также боль в животе (21,0%; 29,8%), что связано с полиморфизмом клинических проявлений. Сыпь при

энтеровирусной инфекции появлялась на $2,5 \pm 0,1$ день болезни одновременно, имела не только пятнисто-папулезный характер (99,4%; 38,6%), а также мелкопятнистый (0,3%; 36,8%), иногда - пятнисто-папулезно-геморрагический (2,1%; 5,3%), а у 8,8% детей пятнисто-папулезно-везикулезный, исчезала бесследно на $3,6 \pm 0,1$ день высыпаний. Эти данные позволяют более дифференцировать корь от энтеровирусной инфекции.

Была проведена дифференциальная диагностика клинико-лабораторных показателей кори и кореподобных экзантем. Полученные результаты представлены в таблице 3.2.5.6.

Все больные с корью и кореподобными экзантемами поступали с 3-го по 5-й день болезни (статистической разницы не выявлено).

При сравнении тяжести состояния статистически значимо чаще тяжелые формы были у больных с корью и парвовирусной инфекцией В-19 (62,4%; 54,4%). Эти данные подтверждаются результатами расчетов шанса и относительного риска развития тяжелых форм болезни в зависимости от этиологического фактора. Подобным образом мы доказали зависимость частоты развития осложнений (при кори - 56,4%; парвовирусной инфекции - 41,4%), влияющих также на тяжесть проявления болезни, от этиологического фактора кореподобных заболеваний.

Степень повышения температуры (81,1%; 78,3%), длительность лихорадки ($4,6 \pm 0,1$; $5,7 \pm 2,7$ дней) и интоксикации ($5,5 \pm 0,1$; $6,6 \pm 2,9$ дней) являясь основными критериями тяжести болезни также чаще выявлены у больных с корью и парвовирусной инфекцией. Следует отметить, что длительность интоксикации при энтеровирусной инфекции ($5,7 \pm 0,3$ дней) также связана с этиологическим фактором, т.к. политропность и поражение различных органов способствовало длительной репликации вируса и его персистенции.

Миалгия и артралгия на фоне интоксикации выявлена чаще у больных с парвовирусной инфекцией (41,3%), причем поражение суставов сопровождалось отеками.

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)	P
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

Продолжение таблицы 3.2.5.6

1	2	3	4	5	6	7
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	0,5	2,5	6,3	4,3	-	$P_{1-5}<0,001$; $P_{2-5}<0,001$;
• умеренная	86,4	92,5	86,1	89,1	45,6	$P_{3-5}<0,001$; $P_{4-5}<0,001$
• выраженная	13,1	5,0	7,6	6,5	54,4	

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)	$3,2\pm 0,05$	$2,3\pm 0,2$	$2,9\pm 0,1$	$3,8\pm 0,8$	$2,5\pm 0,1$	$P>0,05$
Вид высыпаний (%): <ul style="list-style-type: none"> • пятнисто-папулезная • мелкопятнистая • пятнисто-папулезная+геморрагич. • «кружевная» • пятнисто-папулезно-везикулезная 	99,4	27,5	77,0	45,7	38,6	$P_{1-2}<0,001$; $P_{1-3}<0,001$; $P_{1-4}<0,001$; $P_{1-5}<0,001$; $P_{2-3}<0,001$; $P_{2-4}<0,001$; $P_{3-4}<0,001$; $P_{3-5}<0,001$; $P_{4-5}<0,001$
Длительность сохранения высыпаний (дни)	$3,6\pm 0,05$	$3,0\pm 0,2$	$3,4\pm 0,3$	$5,3\pm 1,5$	$3,6\pm 0,1$	$P_{1-2}<0,05$

Продолжение таблицы 3.2.5.6

1	2	3	4	5	6	7
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 (%): • пневмония • гнойный тонзиллит • круп • СБО	41,5 0,8 6,3 8,0	12,5 5,0 2,5 -	7,6 - 2,5 5,0	19,6 - 10,9 -	3,7 - 1,8 3,6	$P_{1-2} < 0,001$; $P_{1-3} < 0,001$; $P_{1-4} < 0,001$; $P_{1-5} < 0,001$; $P_{3-4} < 0,05$; $P_{4-5} < 0,05$
Койко-дни (дни)	$6,4 \pm 0,12$	$5,7 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,4$	$4,02 \pm 0,4$	$P_{1-2} < 0,05$; $P_{1-3} < 0,001$; $P_{1-4} < 0,001$; $P_{1-5} < 0,001$; $P_{2-3} < 0,001$; $P_{2-5} < 0,05$; $P_{3-4} < 0,001$; $P_{3-5} < 0,05$
СРБ (мг/л)	$5,8 \pm 1,9$	-	$3,5 \pm 1,1$	$6,0 \pm 0,01$	$13,8 \pm 2,9$	$P_{1-5} < 0,05$; $P_{3-4} < 0,05$; $P_{4-5} < 0,05$

Гепатоспленомегалия чаще наблюдалась при парвовирусной (4,3%) и энтеровирусной инфекции (3,6%). Катаральные явления были при кори и всех кореподобных экзантемах, глазные симптомы были выражены при кори, меньше при краснухе, склерит чаще выявляли среди кореподобных экзантем при парвовирусной и энтеровирусных инфекциях. Изменения в ротоглотке часто наблюдали у больных как с корью, так и с кореподобными экзантемами. Диарея чаще наблюдалась при энтеровирусной (35,7%), кори (33,6%) реже при парвовирусной инфекции (23,9%). Увеличение затылочных и заднешейных лимфатических узлов было характерно для больных с краснухой (75,0%), реже выявляли у больных с парвовирусной инфекцией В-19 (6,5%).

Этапность высыпаний характерна, в основном, для кори (99,5%). Пятнисто-папулезная сыпь наблюдалась чаще при кори (99,4%) и ОРВИ с аллергической сыпью (77,0%). Мелкопятнистая сыпь – при краснухе (62,5%). Особенностью сыпи при энтеровирусной инфекции является разнообразие кореподобной сыпи (пятнисто-папулезной – 38,6%; мелкопятнистой - 36,8%), а также появление в последние годы везикулезных высыпаний (рука-нога-рот – 8,8%). «Кружевная» сыпь, в основном выявлена у больных с парвовирусной инфекцией (15,2%). Геморрагическая сыпь могла фигурировать у всех больных с кореподобными заболеваниями, чаще при развитии тяжелых форм). Сыпь сопровождалась зудом при ОРВИ, аллергическим дерматитом (27,3%) и парвовирусной инфекции (17,4%). После исчезновения сыпи оставалась пигментация на коже с последующим шелушением у больных с корью (96,4%) и парвовирусной инфекцией (21,7%).

В общем анализе крови при поступлении больных с корью и кореподобными заболеваниями показатели были характерны для вирусных инфекций, статистически значимых различий не выявлено.

В динамике в общем анализе крови отмечались низкие показатели гемоглобина при парвовирусной инфекции В-19; нарастание лимфоцитоза на

фоне снижения показателей нейтрофильного звена больше проявилось при краснухе. Нарастание в динамике эозинофилов в крови отмечено при парвовирусной инфекции, что обусловлено длительной персистенцией возбудителя в организме и длительностью течения болезни и не исключает сенсibilизацию организма. При биохимическом исследовании крови отмечалась незначительная гипопроотеинемия, особенно при осложненном течении кори и кореподобных заболеваний.

В период элиминации кори каждый случай подозрительный на корь и краснуху должен быть лабораторно подтвержден. Разнообразие клинических проявлений парвовирусной инфекции В-19, вызывает сложности в проведении дифференциальной диагностики, и диктует необходимость широкого внедрения лабораторных методов, способных выявить вирус В-19 на ранних этапах исследования.

Данные выше указанных таблиц свидетельствуют о том, что без лабораторной диагностики трудно отличить парвовирусную инфекцию от кори, а также риск развития тяжелых форм болезни и осложнений у больных с кореподобными экзантемами зависит от этиологического фактора. Однако, каждый возбудитель имеет особенности действия на организм по своей тропности к определенному органу или системе. Например, вирус краснухи и парвовирус – эмбриотропны, парвовирус эритротропен, а вирус кори поражает иммунокомпетентные клетки, и тем самым обуславливает анергию. Разнообразие кореподобных экзантем диктует необходимость внедрения современных методов лабораторной экспресс-диагностики, для профилактики перекрестной внутрибольничной инфекции у детей и подростков. Расширение этиологической расшифровки кореподобных экзантем способствует снижению риска развития анемии (при парвовирусной инфекции В-19), а также врожденных пороков развития (краснуха, парвовирусная инфекция).

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), находившихся на стационарном лечении в РКИБ за период с 2018 года по 2019 год.

Большинство больных корью детей поступало в стационар на 4-6 сутки от начала заболевания (48,6%), т.е. уже в периоде появления характерной для кори сыпи (рисунок 3.3.1.1), а 13,9% детей поступили в поздние сроки с осложнениями кори.

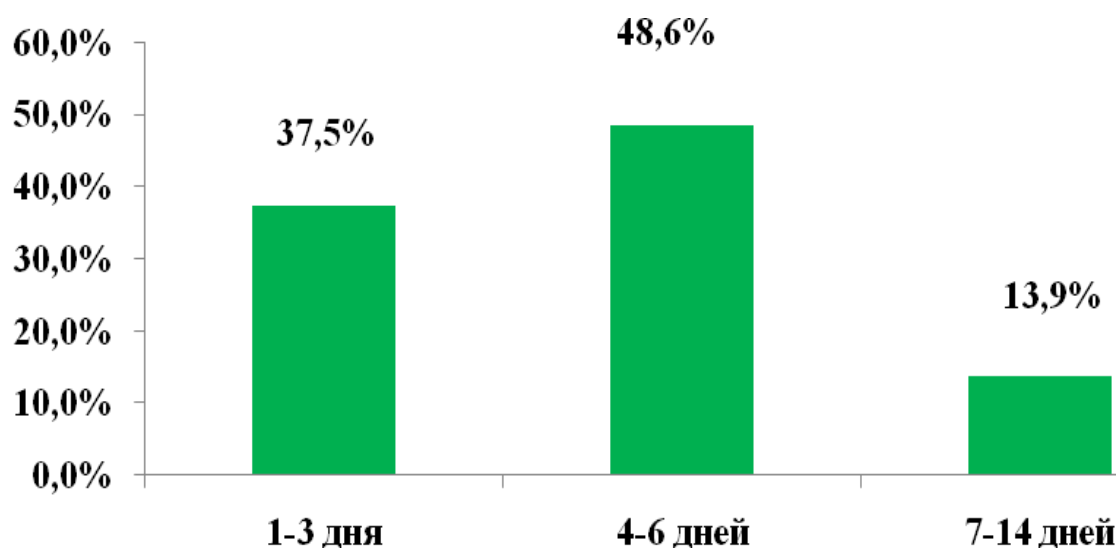


Рисунок 3.3.1.1 - Сроки поступления больных корью детей в РКИБ

Анализируя тяжесть состояния детей, больных корью, было установлено, что в наблюдаемой группе пациентов 43,1% (31 человек) составили больные с тяжелой формой болезни и в 56,9% случаев (41 человек) заболевание протекало в среднетяжелой форме. Тяжелые формы были обусловлены развитием неотложных синдромов, чаще всего дыхательной

недостаточности (ДН) на фоне крупа (31,9%) и нижней обструкции (8,3%), которая возникала из-за присоединения ОРВИ, а также бактериальной пневмонии (40,0%), из них, в отделении реанимации и интенсивной терапии по тяжести состояния находилось только 4,6% больных корью детей. Тяжесть состояния больных с корью была связана с развитием бактериальных осложнений на фоне снижения иммунитета, обусловленного коревой анергией.

В процессе корреляционного анализа полученных данных наблюдаемой нами группы больных детей с диагнозом корь было установлено, что имеется 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. Это можно объяснить исходной несостоятельностью иммунного статуса в связи с физиологическими критическими периодами иммунитета. Выявлена положительная корреляционная связь между тяжестью состояния больного с корью и следующими показателями: длительностью пребывания ребенка на койке ($r = +0,5$); максимальной температурой тела ($r = +0,38$); длительностью интоксикации ($r = +0,37$); количеством лейкоцитов в общем анализе крови при поступлении ($r = +0,33$) и при выписке ($r = +0,35$); количеством с/я клеток крови при выписке ($r = +0,37$); количеством п/я клеток крови при выписке ($r = +0,32$); уровнем СОЭ крови при выписке ($r = +0,4$). Т.е., чем тяжелее протекала корь у больного ребенка, тем выше были данные клинико-лабораторные показатели. Также была выявлена отрицательная корреляционная связь между тяжестью болезни и следующими показателями: уровнем гемоглобина крови при выписке ($r = - 0,3$); уровнем эритроцитов в крови при выписке ($r = - 0,43$); уровнем ЦП крови при выписке ($r = - 0,37$); количеством лимфоцитов в крови при выписке ($r = - 0,35$). Т.е., чем тяжелее протекала корь у больного ребенка, тем иммунологические показатели были ниже.

Анализ полученных иммунологических данных у больных с диагнозом корь выявил своеобразный сдвиг состава лимфоцитов как клеточного, так и гуморального звена (табл. 3.3.1.1).

Таблица 3.3.1.1 - Сравнительный анализ иммунологических показателей у детей с корью в динамике

Иммунологические показатели	При поступлении (1) n=72	В динамике (2) n=31	P
Т-лимфоциты (CD3+)	33,34±0,96	34,25±1,22	P>0,05
Т-хелперы (CD4+)	22,58±0,64	23,58±0,87	P>0,05
В-лимфоцит (CD19+)	21,76±0,59	20,45±0,76	P>0,05
Цитотоксические лимфоциты (CD8+)	11,54±0,40	12,45±0,70	P<0,05
НК-клетки (CD16+)	9,90±0,39	11,19±0,58	P<0,05
ИРИ	2,046±0,048	1,9258±0,09	P>0,05
ЦИК	130,82±3,42	123,21±4,83	P>0,05

В динамике отмечалась тенденция к увеличению показателя CD3+лимфоцитов (33,34±0,96; 34,25±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 (табл. 3.3.1.2).

Таблица 3.3.1.2 - Корреляция иммунологических показателей в динамике

Показатели иммунного статуса	Среднетяжелая форма кори	Тяжелая форма кори
Т-лимфоциты (CD3+)	r=+0,8	r=+0,7
В-лимфоцит (CD19+)	r=+0,9	r=+0,7
Т-хелперы (CD4+)	r=+0,8	r=+0,6
Цитотоксические лимфоциты (CD8+)	r=+0,8	r=+0,3
НК-клетки (CD16+)	r=+0,7	r=+0,7
ИРИ	r=+0,3	-
ЦИК	r=+0,6	-

Т.е. чем выше было количество Т-лимфоцитов при поступлении, тем более выраженный прирост данного показателя отмечался в динамике. В первую очередь, это связано с периферической экспансией CD3+ клеток (Т-лимфоциты) прежде всего за счет пула ЦТЛ (CD8+) и естественных киллеров (CD16+ клетки или НК-клетки), которые, как известно, вносят основной вклад в противовирусную защиту организма.

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, возможно 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 ($11,54 \pm 0,40$; $12,45 \pm 0,70$), 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.

Известно, что в регуляции иммунного ответа организма большую роль играет соотношение Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов. 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. Более значимо было снижение в динамике индекса ИРИ при среднетяжелой форме кори, хотя достоверных отличий не выявлено ($P > 0,05$).

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 ($P < 0,05$). Эти клетки участвуют в распознавании антигенов непептидной природы (например, бактериальных липополи- или липоолигосахаридов). Естественные киллеры самостоятельно работают на ранних этапах вирусной инфекции. 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. Уровень CD16-клеток при поступлении был выше у больных со среднетяжелой формой кори, но при этом уровень прироста данного показателя в динамике был статистически значимо больше ($P < 0,05$) у больных с тяжелой формой кори.

Показатели гуморального иммунитета у детей опытной группы при поступлении в стационар и в динамике изменяются не однозначно. Во-первых, выявлено отсутствие достоверных изменений уровня лимфоцитов с фенотипом CD19+ у больных с корью разной степени тяжести по сравнению со здоровыми детьми и между собой. Во-вторых, снижение относительного содержания В-лимфоцитов с тяжелой формой кори может быть компенсаторно-перераспределительным или, с другой стороны, может быть следствием активной элиминации вируса кори под действием различных факторов противовирусного иммунитета (в первую очередь, ЦТЛ). Тенденция к нормализации содержания В-клеток может быть связана с

сохранением гуморальных механизмов иммунитета (в условиях недостаточности клеточного).

В динамике отмечалась тенденция к снижению показателя ($21,76 \pm 0,59$; $20,45 \pm 0,76$), причем как при среднетяжелой форме кори, так и при тяжелой выявлена положительная корреляционная зависимость ($0,9$; $0,7$) между показателем при поступлении и этим же показателем в динамике. Т.е. чем выше было количество В-лимфоцитов при поступлении, тем более выраженный прирост данного показателя отмечался в динамике. Уровень В-лимфоцитов также был выше при среднетяжелой форме кори по сравнению с тяжелой.

В работе гуморального иммунитета проявляется также повышение в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в начальный период заболевания с тенденцией к нормализации в динамике у больных с корью. 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. Причиной повышения уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови больных тяжелой формой кори на фоне формирования коревой анергии является избыток антигенов – бактерий, вирусов. При острых инфекциях по организму за короткое время распространяется большое количество возбудителей, в ответ активно вырабатываются антитела, затем образуются ЦИК.

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.

Таким образом, нами были выявлены существенные сдвиги многих из исследованных показателей, которые, очевидно, свидетельствовали в пользу

формирования вторичного иммунодефицита (ВИД). Сформированный ВИД характеризовался Т-клеточной иммунной недостаточностью (достоверно ниже относительная концентрация лимфоцитов за счет снижения относительного уровня CD3+, CD4+ и CD8+ и CD16+клеток).

При оценке клинико-иммунологических показателей у детей больных корью необходимо учитывать физиологические особенности иммунной системы: незрелость системы фагоцитоза (незавершенность фагоцитоза), незрелость натуральных киллеров, снижен синтез интерферонов, повышен синтез лизоцима, высокая функциональная активность тимуса.

Характерные особенности фагоцитарного звена иммунитета при кори у детей. Наше исследование проводилось в группе детей (72 человека) с клиникой кори, находившихся на стационарном лечении в РКИБ в 2018-2019гг. Большинство (68,0%) случаев кори приходилось на ранний детский возраст (первые три года жизни), при этом 37,5% - это были дети до 1 года жизни, т.е. категория не вакцинированных детей и не имеющих трансплацентарного иммунитета.

Клинический диагноз кори был подтвержден лабораторно с использованием методов ПЦР и ИФА на IgM в 90,3% случаев. Госпитализированы были только дети со среднетяжелыми (56,9%) и тяжелыми (43,1%) формами болезни.

В процессе корреляционного анализа полученных данных наблюдаемой нами группы больных детей с диагнозом корь было установлено, что имеется 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. Это можно объяснить исходной несостоятельностью иммунного статуса в связи с физиологическими критическими периодами иммунитета.

Также была выявлена отрицательная корреляционная связь между тяжестью болезни и следующими показателями: уровнем гемоглобина крови при выписке ($r = -0,3$); уровнем эритроцитов в крови при выписке ($r = -0,43$);

уровнем ЦП крови при выписке ($r = -0,37$); количеством лимфоцитов в крови при выписке ($r = -0,35$). Т.е., чем тяжелее протекала корь у больного ребенка, тем ниже были данные клинико-лабораторных показателей.

При оценке клинико-иммунологических показателей у детей больных корью необходимо учитывать физиологические особенности иммунной системы, особенно у детей до 1 года: незрелость системы фагоцитоза (незавершенность фагоцитоза), незрелость натуральных киллеров, снижен синтез интерферонов, повышен синтез лизоцима, высокая функциональная активность тимуса. Кроме того, особенность поражения вирусом кори иммунокомпетентных клеток, вплоть до разрушения, способствует развитию состояния анергии, которая увеличивает риск развития осложнений, внутрибольничных суперинфекций и неблагоприятного исхода болезни.

Было проведено исследование фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови в группе наблюдаемых нами детей (72 человека), больных корью.

В таблице 3.3.2.1. представлены особенности функционирования показателей фагоцитарной реакции лейкоцитов в зависимости от тяжести заболевания.

Из данных таблицы следует, что при всех стадиях заболевания фагоцитарный показатель (ФП) в крови больных корью был достоверно ниже, чем в контрольной здоровой 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.

Таблица 3.3.2.1 - Особенности функционирования показателей фагоцитарной реакции лейкоцитов в зависимости от тяжести заболевания

	Среднетяжелая форма (n=39)		P1	тяжелая форма (n=32)		P2	P(1-2)	P(1-2)
	при поступлении (1)	в динамике (1)		при поступлении (2)	в динамике (2)		при поступлении	в динамике
ФП								
Среднее	37,8±1,17	37,1±1,6	>0,05	53,9±5,7	41,0±2,7	<0,05	<0,05	>0,05
Стд.отклонение	7,3	6,1		43,9	19,4			
Минимум	28	26		27	26			
Максимум	64	46		174	114			
ФЧ								
Среднее	2,2±0,08	2,5±0,1	<0,05	8,67±1,7	4,18±1,6	<0,05	<0,05	>0,05
Стд.отклонение	0,52	0,4		15,8	7,1			
Минимум	1,4	1,9		1,3	1,6			
Максимум	3,9	3,2		52	32			
ИФИ								
Среднее	0,86±0,06	0,9±0,05	>0,05	1,06±0,14	0,9±0,13	>0,05	>0,05	>0,05
Стд.отклонение	0,39	0,19		0,8	0,57			
Минимум	0,5	0,59		0,42	0,17			
Максимум	2,46	1,31		3,4	2,9			

В рамках рассматриваемой проблемы нами изучалось у больных коревой инфекцией содержание в общей циркуляции НК-лимфоцитов (CD16+), которые не относятся к –Т и –В-клеткам (неиммунный цитолиз). Эта популяция лимфоцитов проявляет цитотоксичность по отношению к клеткам-мишеням без предварительного контакта с антигеном.

Согласно нашим данным у детей, больных корью существенно снижается в общей циркуляции число НК-лимфоцитов (CD16+), обладающих цитотоксическим действием (табл. 3.3.2.2)

Таблица 3.3.2.2 - Иммунологические показатели больных корью в зависимости от тяжести заболевания

Иммунологические показатели	Среднетяжелая форма (при поступлении) n=41	Тяжелая форма (при поступлении) n=31	Здоровые n=25	P
Цитотоксические лимфоциты (CD8+)	11,85±3,57	11,12±3,18	16,2±3,45	P<0,05
НК-клетки (CD16+)	10,24±3,85	9,45±2,46	16,5±2,0	P<0,05
ИРИ	2,01±0,35	2,08±0,47	1,9±0,1	P>0,05

В то же время в динамике заболевания отмечается тенденция к повышению (табл. 3.3.2.3). Возможно, это связано с ранним неспецифическим иммунным ответом, который развивается во время продромальной фазы болезни и включает активацию натуральных киллеров.

Таблица 3.3.2.3 - Иммунологические показатели больных корью в динамике заболевания

Иммунологические показатели	При поступлении (1) n=72	В динамике (2) n=31	P
T-лимфоциты (CD3+)	33,34±0,96	34,25±1,22	P>0,05
T-хелперы (CD4+)	22,58±0,64	23,58±0,87	P>0,05
B-лимфоцит (CD19+)	21,76±0,59	20,45±0,76	P>0,05
Цитотоксические лимфоциты (CD8+)	11,54±0,40	12,45±0,70	P<0,05

NK-клетки (CD16+)	9,90±0,39	11,19±0,58	P<0,05
ИРИ	2,04±0,04	1,92±0,09	P>0,05
ЦИК	130,82±3,42	123,21±4,83	P>0,05

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. Это была группа детей и подростков, находящихся на стационарном лечении в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ) за период 2018-2019 гг. У 61,9% больных диагноз корь был подтвержден лабораторно методом ИФА (генотип В-3), у 38,1% пациентов диагноз выставлен клинико-эпидемиологически.

Преобладали мальчики (57,1%). Из них 95,2% дети были из числа неорганизованных. Наличие контакта с больным корью удалось уточнить у 61,9% больных корью. Прививочный анамнез был положительным лишь в 9,5% случаев, остальные дети не были вакцинированы против кори.

Проведен сравнительный анализ про- и противовоспалительных цитокинов (табл. 3.3.4.1) 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 со здоровой группой (7,4 против 3,2) ($P < 0,05$), что свидетельствует о корреляции содержания ИЛ-4 с клиническими особенностями течения инфекционного процесса.

Таблица 3.3.4.1 - Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в крови у детей и подростков, больных корью

Интерлейкины	Больные корью (21)	Здоровая группа (25)	P
ИЛ_4	7,4 \pm 2,0	3,2 \pm 0,8	P<0,05
Минимум	2,17		
Максимум	9,6		
Ил_6	5,2 \pm 1,5	1,44 \pm 0,64	P<0,05
Минимум	1,8		
Максимум	8,0		
ФНО	11,6 \pm 2,5	5,2 \pm 1,9	P<0,05
Минимум	3,0		
Максимум	22		

Также был проведен сравнительный анализ уровня содержания про- и противовоспалительных цитокинов в крови у детей и подростков, больных корью, в зависимости от степени тяжести. Среди наблюдаемых детей и подростков заболевание протекало в тяжелой форме у 52,4% (11 человек), и 47,6% (10 человек) – в среднетяжелой. Результаты представлены в таблице 3.3.4.2.

Таблица 3.3.4.2 - Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в крови у детей и подростков, больных корью, в зависимости от степени тяжести

Интерлейкины	Среднетяжелая форма- 1я группа (10)	Тяжелая форма- 2я группа (11)	Здоровая группа 3-я группа (25)	P
ИЛ_4	6,4±2,1	8,4±1,2	3,2±0,8	P ₁₋₂ >0,05
Минимум	2,17	5,6		P ₁₋₃ >0,05
Максимум	9,2	9,64		P ₂₋₃ <0,001
Ил_6	4,1±1,2	6,1±1,2	1,44±0,64	P ₁₋₂ >0,05
Минимум	1,8	4,5		P ₁₋₃ <0,05
Максимум	6,2	8,0		P ₂₋₃ <0,001
ФНО	9,6±3,2	13,5±3,5	5,2±1,9	P ₁₋₂ >0,05
Минимум	3,0	8,2		P ₁₋₃ >0,05
Максимум	14,0	22,0		P ₂₋₃ <0,05

Как видно из представленных данных табл. 3.3.4.2 содержание провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в сыворотке крови пациентов с тяжелой формой кори существенно превышало их уровни у практически здоровых лиц (P₂₋₃<0,001, P₂₋₃<0,05). Высокие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α сохранялись у больных корью со среднетяжелой формой заболевания (P₁₋₃<0,05).

В цифровом выражении ИЛ-6 в группе больных корью со среднетяжелой формой был выше контрольных значений в 2,8 раза, а при

тяжелой форме болезни – в 4,2 раза. Уровень фактора некроза опухоли α (ФНО- α) имел тенденцию к повышению у больных корью детей при среднетяжелой форме в 1,8 и тяжелой форме в 2,6 раза по сравнению со здоровой группой ($P < 0,05$). Эти данные дают основание думать, что у детей, больных корью, отмечается выраженная активация врожденного иммунитета, т.е. достоверно повышены цитокины ИЛ-6 и ФНО- α , которые относятся к ранним провоспалительным цитокинам, что свидетельствует об активном участии эпителиальных клеток в иммунном ответе на вирус кори.

Со стороны цитокина ИЛ-4 при исследовании отмечали следующее: повышение уровня интерлейкина-4 (ИЛ-4) в сыворотке крови у детей больных корью с тяжелой формой течения инфекционного процесса в 2,6 раза и со среднетяжелой формой течения в 2 раза по сравнению с референтными значениями, определяемыми в здоровой группе ($P_{2-3} < 0,001$). Отсюда следует, что уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов с корью в начальной стадии заболевания был относительно высоким (6,4 у здоровых 3,2), но при увеличении тяжести клинического течения имел тенденцию к повышению, что связано с активностью Т-хелперов 2-го типа.

Таким образом, при кори у детей отмечаются выраженные изменения цитокинового статуса, проявляющиеся активацией со стороны основных провоспалительных (ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), свидетельствующей о напряженности противовирусной защиты при кори.

На основании вышеизложенных результатов исследований, можно с уверенностью резюмировать, что цитокины имеют возможность служить информативным маркером воспаления, отражающим остроту, характер и исходы инфекционного процесса при кори, а также особенности системного цитокинового ответа во многом определяют тяжесть клинических проявлений и последствий коревой инфекции у детей.

Был проведен корреляционный анализ между некоторыми показателями крови больных корью и уровнем содержания провоспалительных (ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4).

Анализ корреляционной зависимости содержания цитокинов в сыворотке крови с клинико-лабораторными показателями у пациентов с коревой инфекцией в зависимости от тяжести заболевания показал следующее (табл. 3.3.4.3).

Таблица 3.3.4.3 - Критерий парных выборок (тяжесть, про-и противовоспалительные цитокины)

Пары	Парные разности					t	Корреляция	Значимость (2-сторонняя)
	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних				
				Нижняя граница	Верхняя граница			
тяжесть - ИЛ_4	-4,92	1,79	0,39	-5,73	-4,10	-12,56	0,52	0,01
тяжесть - Ил_6	-2,65	1,31	0,28	-3,25	-2,05	-9,28	0,64	0,002
тяжесть - ФНО	-9,12	3,90	0,85	-10,90	-7,34	-10,70	0,48	0,02

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 (табл. 3.3.4.3. а, б) 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.

Как при среднетяжелой, так и при тяжелой формах заболевания отмечена отрицательная корреляция интерлейкина-6 (ИЛ-6) ($r=-0,18$) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) ($r=-0,02$) с количеством лейкоцитов в гемограмме, что подтверждало противовоспалительный эффект ИЛ-4. Отрицательную корреляцию ИЛ-6 с уровнем лейкоцитов предположительно можно объяснить снижением концентрации ИЛ-6 в крови, возникающий вскоре после проведения дезинтоксикационной терапии, поскольку забор крови для исследования цитокинов выполняли в 1-3 сутки госпитализации. При среднетяжелой и тяжелой формах кори у детей и подростков выявлена положительная корреляция ФНО- α с количеством лейкоцитов ($r= 0,038$) в клиническом анализе крови. Эти данные отражают связь ФНО- α с системным воспалением (табл. 3.3.4.4).

Таблица 3.3.4.4 - Критерий парных выборок (про- и противовоспалительные цитокины с уровнем лейкоцитов крови)

Пары	Парные разности					t	Корреляция	Значимость (2-сторонняя)
	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних				
				Нижняя граница	Верхняя граница			
ИЛ_4 - лейкоциты крови	-0,62	4,25	0,92	-2,55	1,31	-0,66	-0,02	0,90
ИЛ_6 - лейкоциты крови	-2,85	4,27	0,93	-4,83	-0,93	-3,09	-0,18	0,43
ФНО - лейкоциты крови	3,58	5,43	1,18	1,10	6,05	3,01	0,03	0,87

При сравнении корреляционной зависимости между показателями крови и интерлейкинами при поступлении больных в стационар было выявлено, что концентрации провоспалительных – ИЛ-6 ($r = -0,05$), ФНО- α ($r = -0,10$) и противовоспалительных ИЛ-4 ($r = -0,11$) цитокинов отрицательно коррелировали с количеством сегментоядерных нейтрофилов (в %) в гемограмме, что отражало угнетение лейкоцитопоза в ответ на вирусную инфекцию. Все это свидетельствует о низкой сопротивляемости к вирусной инфекции с изменением соотношений субпопуляций CD4Th1 и CD4Th2 типа на фоне инфекционного процесса (табл. 3.3.4.5).

Таблица 3.3.4.5 - Критерий парных выборок (про-и противовоспалительные цитокины с уровнем сегментоядерных клеток крови)

Пары	Парные разности					t	Корреляция	Значимость (2-сторонняя)
	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних				
				Нижняя граница	Верхняя граница			
ИЛ_4 - с/я (при поступлении)	-41,36	17,75	3,87	-49,44	-33,28	-10,67	-0,11	0,62
ИЛ_4 - с/я (при выписке)	-56,79	13,03	3,93	-65,55	-48,03	-14,44	0,17	0,59
Ил_6 - с/я (при поступлении)	-43,62	17,57	3,83	-51,62	-35,62	-11,37	-0,05	0,81
Ил_6 - с/я (при выписке)	-59,14	12,96	3,90	-67,85	-50,43	-15,13	0,23	0,49
ФНО - с/я (при поступлении)	-37,16	18,32	3,99	-45,50	-28,81	-9,29	-0,10	0,64
ФНО - с/я (при выписке)	-52,96	12,66	3,81	-61,47	-44,45	-13,86	0,28	0,38

В то время как, при выписке из стационара больных с корью прослеживалась положительная корреляция провоспалительных – ИЛ-6 ($r=0,23$), ФНО- α ($r=0,28$) и противовоспалительных ИЛ-4 ($r=0,17$) цитокинов с количеством сегментоядерных нейтрофилов (в %) в гемограмме, что может иметь диагностическое и прогностическое значение.

В динамике заболевания кори при усилении клинических проявлений, нарастании катаральных явлений, температурной реакции, появлении сыпи были отмечены выраженные изменения цитокинового профиля с активацией как провоспалительного, так и противовоспалительного характера, что напрямую коррелировали с тяжестью клинических симптомов.

В первые дни заболевания т.е. при поступлении больного с корью в стационар была выявлена достоверно положительная корреляция провоспалительных – ИЛ-6 ($r=0,03$), ФНО- α ($r=0,07$) и противовоспалительных ИЛ-4 ($r=0,08$) цитокинов с количеством лимфоцитов (в %) в гемограмме. Такие данные со стороны провоспалительных цитокинов отражали стимуляцию лейкоцитоза в ответ на вирусную интервенцию. Корреляционный ответ ИЛ-4 с количеством лимфоцитов (в %) в гемограмме подтверждает механизм противовоспалительного эффекта данного цитокина.

Установлена отрицательная корреляция уровня содержания провоспалительных – ИЛ-6 ($r=-0,24$), ФНО- α ($r=-0,33$) и противовоспалительных ИЛ-4 ($r=-0,12$) цитокинов в сыворотке крови с количеством лимфоцитов (в %) в клиническом анализе крови при выписке больных с коревой инфекцией. Эти данные свидетельствуют о разнонаправленных процессах в ответ на коревую инфекцию. С одной стороны, вирус кори атакует эпителиальные клетки слизистых оболочек и кожи и иммунокомпетентные клетки, оказывая цитопатическое действие и приводя к лимфопении за счет снижения CD3+, CD4+, CD8+ - клеток. С другой стороны, вирус кори инициирует активацию как врожденного, так и адаптивного иммунитета, вызывая тем самым выработку соответствующих цитокинов с провоспалительным или противовоспалительным эффектом

(табл. 3.3.4.6). В конечном итоге происходит истощение защитных сил организма и характерная анергическая реакция под действием вируса кори.

Таблица 3.3.4.6 - Критерий парных выборок (про-и противовоспалительные цитокины с уровнем лимфоцитов крови)

Пары	Парные разности					t	Корреляция	Значимость (2-сторонняя)
	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних				
				Нижняя граница	Верхняя граница			
ИЛ_4 - лимфоциты (при поступлении)	-34,65	16,94	3,69	-42,36	-26,93	-9,36	0,08	0,71
ИЛ_4 - лимфоциты (при выписке)	-23,70	13,92	4,19	-33,05	-14,34	-5,64	-0,12	0,71
Ил_6 - лимфоциты (при поступлении)	-36,91	17,01	3,71	-44,65	-29,16	-9,94	0,03	0,87
Ил_6 - лимфоциты (при выписке)	-26,05	14,09	4,25	-35,52	-16,58	-6,12	-0,24	0,46
ФНО - лимфоциты (при поступлении)	-30,44	17,17	3,74	-38,26	-22,62	-8,12	0,07	0,73
ФНО - лимфоциты (при выписке)	-19,87	14,99	4,52	-29,94	-9,79	-4,39	-0,33	0,30

При изучении корреляционной зависимости содержания цитокинов в сыворотке крови с показателями СОЭ у пациентов с корью в динамике была обнаружена отрицательная корреляция (табл. 3.3.4.7). Причем во всех направлениях цитокинов как провоспалительном ИЛ-6 ($r=-0,62$), ФНО- α ($r=-0,39$), так и противовоспалительном ИЛ-4 ($r=-0,43$).

Таблица 3.3.4.7 - Критерий парных выборок (про-и противовоспалительные цитокины с уровнем СОЭ крови)

Пары	Парные разности					t	Корреляция	Значимость (2-сторонняя)
	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних				
				Нижняя граница	Верхняя граница			
ИЛ_4 - СОЭ (при поступлении)	-1,07	5,95	1,29	-3,78	1,63	-0,83	-0,43	0,04
ИЛ_4 - СОЭ (при выписке)	-4,97	8,78	2,77	-11,25	1,31	-1,78	-0,03	0,92
Ил_6 - СОЭ (при поступлении)	-3,34	5,90	1,28	-6,03	-0,65	-2,59	-0,62	0,003
Ил_6 - СОЭ (при выписке)	-7,30	8,90	2,81	-13,67	-0,92	-2,59	-0,11	0,75
ФНО - СОЭ (при поступлении)	3,12	7,45	1,62	-0,26	6,51	1,92	-0,39	0,07
ФНО - СОЭ (при выписке)	-1,37	9,42	2,98	-8,12	5,36	-0,46	-0,11	0,75

Эти данные могли свидетельствовать об угнетающем действии ФНО- α и ИЛ-6 на показатели СОЭ, в отношении ИЛ-4 подтверждается противовоспалительный эффект.

Наряду с исследованиями цитокинов у всех больных проводили определение других маркеров острого воспаления: определение С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови.

В ходе исследования, нами отмечена достоверная отрицательная корреляция интерлейкина – 4 (ИЛ-4) ($r=-0,35$), интерлейкина – 6 (ИЛ-6) ($r=-0,42$) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) ($r=-0,34$) с уровнем прокальцитонина (ПКТ) как при поступлении больного в стационар, так и при выписке (табл. 3.3.4.8).

Все это свидетельствует о том, что при коревой инфекции у детей отмечается снижение прокальцитонин-индуцированного выброса провоспалительными медиаторами (фактор некроза опухоли α и ИЛ-6), что свидетельствует о воспалительном процессе вирусного генеза и играет важную роль при выборе тактики лечения.

Таблица 3.3.4.8. - Критерий парных выборок (интерлейкины – ПКТ)

Пары	Парные разности					t	Корреляция	Значимость (2-сторонняя)
	Среднее	Стд. Отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних				
				Нижняя граница	Верхняя граница			
ИЛ_4 - прокальцитонин	6,18	2,71	0,85	4,24	8,12	7,20	-0,35	0,31
ИЛ_4 - прокальцитонин в динамике	2,52	10,45	4,27	-8,44	13,50	0,59	-0,25	0,63
Ил_6 - прокальцитонин	3,89	2,99	0,94	1,74	6,03	4,10	-0,42	0,22
Ил_6 - прокальцитонин в динамике	0,31	10,66	4,35	-10,88	11,50	0,07	-0,30	0,55
ФНО - прокальцитонин	11,14	5,37	1,70	7,29	14,98	6,55	-0,34	0,32
ФНО - прокальцитонин в динамике	6,51	11,34	4,63	-5,39	18,41	1,40	-0,21	0,67

В результате проведения корреляционного анализа была выявлена прямая корреляционная связь между СРБ и ИЛ-6 ($r=1,00$), что соответствует данным о том, что эти показатели являются одним из маркеров воспаления и

ИЛ-6, способный действовать как провоспалительный цитокин, является главным стимулятором синтеза печенью белков острой фазы воспаления (табл. 3.3.4.9).

При этом отмечена отрицательная корреляция интерлейкина - 4 (ИЛ-4) ($r=-1,00$) с уровнем СРБ, что подтверждало противовоспалительный эффект ИЛ-4. В то же время ФНО- α отрицательно коррелировал с С-реактивным белком ($r=-1,00$), что свидетельствует о неоднородном составе белков поздней острофазовой реакции у больных коревой инфекцией (табл. 3.3.4.9).

Таблица 3.3.4.9 - Критерий парных выборок (про-и противовоспалительные цитокины с уровнем СРБ крови)

Пары	Парные разности					t	Корреляция	Значимость (2-сторонняя)
	Среднее	Стд. Отклонение	Стд. ошибка среднего	95% доверительный интервал разности средних				
				Нижняя граница	Верхняя граница			
ИЛ_4 - С-реактивный белок	4,49	1,25	0,89	-6,81	15,79	5,04	-1,00	0,00
Ил_6 - С-реактивный белок	2,64	0,19	0,14	0,86	4,41	18,85	1,00	0,00
ФНО - С-реактивный белок	7,69	1,11	0,79	-2,3	17,72	9,73	-1,00	0,00

Таким образом, у детей, больных корью выявлено снижение 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 клеточный иммунитет, развитие посткоревой анергии, также отмечено увеличение показателя уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО α).

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, которые лечились в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ) г.Бишкек. Изучение спектра нозологических форм вирусных инфекций в наблюдаемой группе больных детей показало, что 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» (рисунок 3.3.3.1). Среди пациентов исследуемой группы 46,2% составили мальчики и 53,8% - девочки.

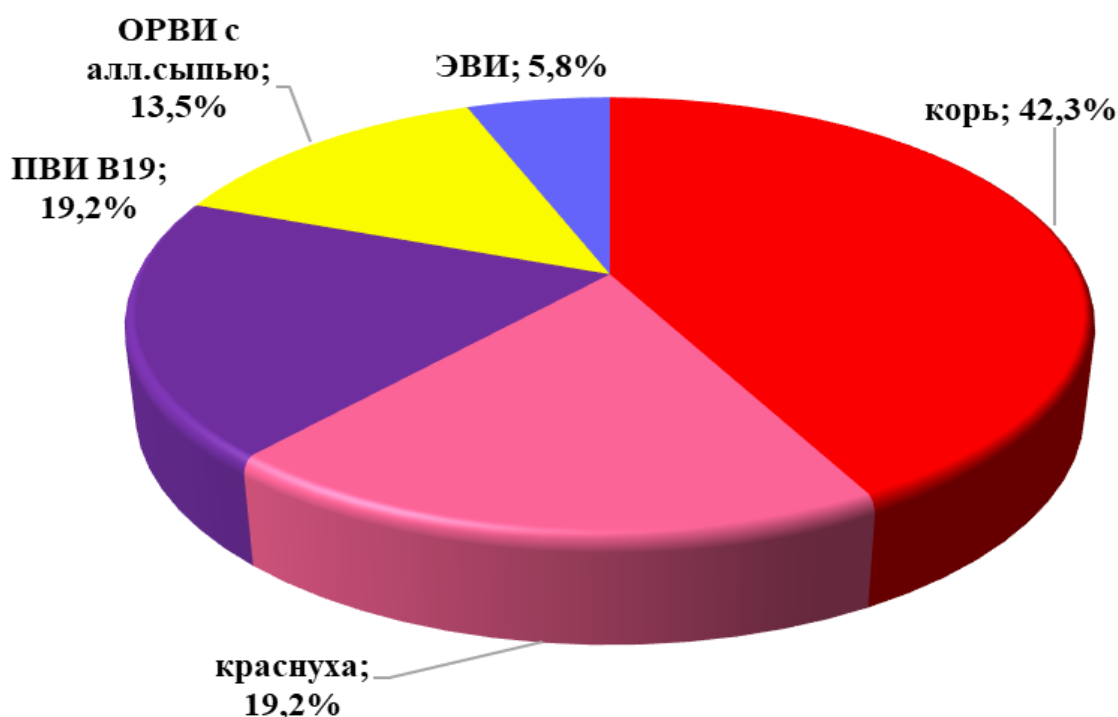


Рисунок 3.3.3.1 - Спектр клинических диагнозов пациентов, у которых определяли уровень IgE

При этом, среди мальчиков медиана уровня IgE составила 137,5 МЕ/мл (при норме показателя IgE до 100,0 МЕ/мл), а доверительный интервал для

медианы 95% - 93,50-371,15 МЕ/мл. В то же время, среди девочек медиана уровня IgE составила 99,5 МЕ/мл, доверительный интервал для медианы 95% - 82,85-287,43 МЕ/мл, что свидетельствует о достоверной разнице уровня IgE в сравниваемых группах и представляет определенный интерес для дальнейших наблюдений.

В процессе исследования нами были выделены две группы пациентов с острыми вирусными инфекциями в зависимости от развития бактериальных осложнений. 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). У этих больных проанализирован показатель уровня IgE, проведен поиск корреляционных связей и сравнительный анализ результатов исследования в группах наблюдения. Наиболее частым бактериальным осложнением в 1-ой группе больных была пневмония, реже – острый гнойный тонзиллит. Согласно проведенным расчетам, показателя IgE в группе вирусно-бактериальной инфекции, медиана составила 70,0 МЕ/мл (квартили 55-70-133), конфиденциальный интервал для медианы 95% 62,0-101,0 МЕ/мл (95,7%). При этом, во 2-й группе больных детей с вирусными инфекциями, неосложненной формой медиана была 180,0 МЕ/мл (квартили 112,5-180,0-248) и конфиденциальный интервал для медианы 95% составил 130,0 -210,0 МЕ/мл (95,7%). Из этого следует, что на фоне вирусных инфекций вероятность высокого показателя уровня IgE достоверно выше, чем при сочетанном течении вирусно-бактериальных инфекций. Эти данные, вероятно, следует объяснить тем фактором, что у большинства детей осложнения развивались на фоне коревой анергии, как правило при поздно начатой терапии присоединившейся бактериальной инфекции. Был проведен корреляционный анализ по Pearson, в результате которого нами были получены следующие данные. В 1-й группе больных выявлена положительная корреляция ($r=+0,36$) уровня IgE с возрастом детей, во 2-й группе данная корреляционная связь была отрицательной ($r=-0,31$). Т.е. 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. Также выявлена прямая корреляционная связь ($r=+0,57$; $+0,46$) уровня IgE с выраженностью интоксикации и длительностью лихорадки. Особенно хорошо эта связь прослеживается в группе больных с вирусно-бактериальной инфекцией; в этой же группе отмечена корреляционная связь уровня IgE с уровнем нейтрофилов ($r=+0,34$), лимфоцитов ($r=-0,3$) и СОЭ ($r=+0,68$) в общем анализе крови при поступлении больного в стационар. В группе наблюдаемых нами больных с неосложненными вирусными инфекциями, несмотря на наличие более высокого уровня медианы (180,0 МЕ/мл), подобной корреляционной зависимости не было выявлено. При сравнении двух несвязанных выборок (группы больных с острой вирусно-бактериальной инфекцией и группы с острой вирусной инфекцией) было установлено, что по уровню IgE между этими группами есть статистически значимые различия (тест Kolmogorov-Smirnov $<0,05$).

Нами также был проведен сравнительный анализ уровня IgE при некоторых нозологических формах кореподобных вирусных инфекций (корь, краснуха, парвовирусная инфекция В-19, ОРВИ с аллергической сыпью и др.) (табл. 3.3.3.1).

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).

Таблица 3.3.3.1 - Сравнительный анализ уровня IgE при кореподобных вирусных экзантемах

уровень IgE (МЕ/мл)		Статистика	Стд. ошибка	Доверительный интервал 95%	
				Нижняя	Верхняя
1		2	3	4	5
Корь	Среднее	79,27	8,80	62,59	96,18
	Стд. ошибка среднего	9,30			
	Медиана	75,00	8,84	55,00	89,50
	Стд. отклонение	43,64	6,53	28,27	53,47
	Минимум	10,0			
	Максимум	171,0			
Краснуха	Среднее	465,65	144,27	184,13	768,86
	Стд. ошибка среднего	156,37			
	Медиана	193,85	216,89	167,75	1064,00
	Стд. отклонение	494,48	97,74	89,88	574,27
	Минимум	16,0			
	Максимум	1312,0			
Парвовирусная инфекция В-19	Среднее	134,23	40,48	69,16	225,45
	Стд. ошибка среднего	43,31			
	Медиана	89,00	28,71	65,00	171,00
	Стд. отклонение	156,17	57,32	49,12	235,18
	Минимум	10,0			
	Максимум	604,0			
ОРВИ с аллергической сыпью	Среднее	186,51	35,75	111,28	253,73
	Стд. ошибка среднего	37,65			
	Медиана	194,60	47,17	130,00	290,00
	Стд. отклонение	99,61	24,97	41,56	132,36
	Минимум	14,0			
	Максимум	310,0			

1	2	3	4	5	6
Энтеровирусная инфекция	Среднее	497,00	242,83	154,00	1081,00
	Стд. ошибка среднего	293,48			
	Медиана	256,00	382,59	154,00	1081,00
	Стд. отклонение	508,32	223,19	0,00	535,20
	Минимум	154,0			
	Максимум	1081,0			

У больных с диагнозом «ОРВИ с аллергической сыпью» средний уровень показателя IgE составил $186,51 \pm 37,65$ 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 $497,00 \pm 293,48$ 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 профилактики кори и кореподобных вирусных экзантем у детей и подростков

Все пациенты, поступившие в РКИБ с клиникой кори и кореподобных экзантем получали комплексное лечение, включающее режим, диету и медикаментозную терапию. Легкие и среднетяжелые формы кори могут лечиться амбулаторно, под наблюдением участкового или семейного врача, при наличии условия для изоляции больного и выполнения назначений лечащего врача.

Критериями госпитализации были: тяжелые и осложненные формы кори, ранний возраст ребенка, а также социальные и эпидемиологические показания.

Так как корь и краснуха являются высококонтагиозными инфекциями, лечение в стационаре данных нозологий предполагает изоляцию больных в специализированное отделение или мельцеровский бокс — это палата с отдельным входом, обязательно с улицы, в ней должна быть индивидуальная приточно-вытяжная вентиляция и свой санузел. При поступлении пациентов с кореподобными заболеваниями в случае, если при первичном осмотре возникало подозрение на диагноз кори или краснухи, такие пациенты также изолировались в отдельный бокс для дальнейшего наблюдения и уточнения клинического диагноза. К сожалению, некоторые пациенты были госпитализированы в обычные инфекционные палаты, из-за трудности дифференциальной диагностики. В дальнейшем, по мере уточнения клинического диагноза их переводили в боксированные помещения, но другие пациенты попадали с ними в контакт. В некоторых случаях, среди наблюдавшихся нами больных в РКИБ, регистрировались внутрибольничные случаи заражения корью (2,5%), что способствовало дальнейшему распространению данной инфекции среди непривитого населения.

В течение всего острого периода болезни был необходим постельный режим. Диета должна была соответствовать возрасту ребенка, и содержать все необходимые ингредиенты, а также частое теплое питье для оральной дезинтоксикации. При развитии стоматита, как осложнения кори, необходимо было исключить раздражающую и грубую пищу, а при диарее, временно исключить продукты, в том числе фрукты, усиливающие перистальтику кишечника. В случае нарушения глотания на фоне развития коревого энцефалита показано зондовое кормление, такие больные находились в отделении РИТ.

Специфического лечения кори нет, эффективность множества разнообразных противовирусных препаратов на сегодняшний день не доказана.

При повышении температуры тела $38,5^{\circ}\text{C}$ и выше, (если в анамнезе были судороги при температуре $37,5^{\circ}\text{C}$ и выше) было показано назначение

жаропонижающих препаратов (парацетамол): разовая доза для детей 10-15 мг/кг массы (суточная - 60 мг/кг/сут) перорально или ректально (в свечах) с интервалом не менее 6 часов; взрослым – 500-1000 мг перорально каждые 4-6 ч (максимум 4000 мг/день). Интервал между повторным введением препарата должен был составлять не менее 4 часов.

При затрудненном носовом дыхании использовали физиологический раствор 0,9% по 1-3 капли интраназально 3-4 раза в день, не более 5 дней. Отхаркивающие, муколитические препараты до 5 лет не применялись.

Для назначения адекватной терапии необходим сбор анамнеза жизни, в том числе прививочный анамнез, а также анамнеза заболевания. При сборе анамнеза заболевания было выявлено назначение антибактериальных препаратов у 27,3% (169) больных корью уже на догоспитальном этапе (рисунок 3.4.1). В основном использовали препараты ампициллиновой группы 15,9%, цефалоспорины 1,6%, азитромицин 1,6%. На догоспитальном этапе 12,5% пациентов с краснухой получали в качестве лечения антибактериальную терапию, которая также была представлена препаратами ампициллинового ряда в 60,0% случаев. Амбулаторное лечение с применением антибиотиков проводилось также у больных с диагнозом ОРВИ, аллергическая сыпь (36,7% пациентов). В основном на догоспитальном этапе в данной группе в качестве антибактериальной терапии использовали препараты ампициллинового ряда (75,8%), реже использовали препараты цефалоспоринового ряда. Парвовирусную инфекцию В-19 также, в 39,1% случаев начинали лечить антибиотиками уже на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи. Лечение антибактериальными препаратами на догоспитальном этапе отмечено у 17,5% детей, больных энтеровирусной инфекцией. В основном для лечения применялись такие препараты, как амоксициллин, ампициллин.

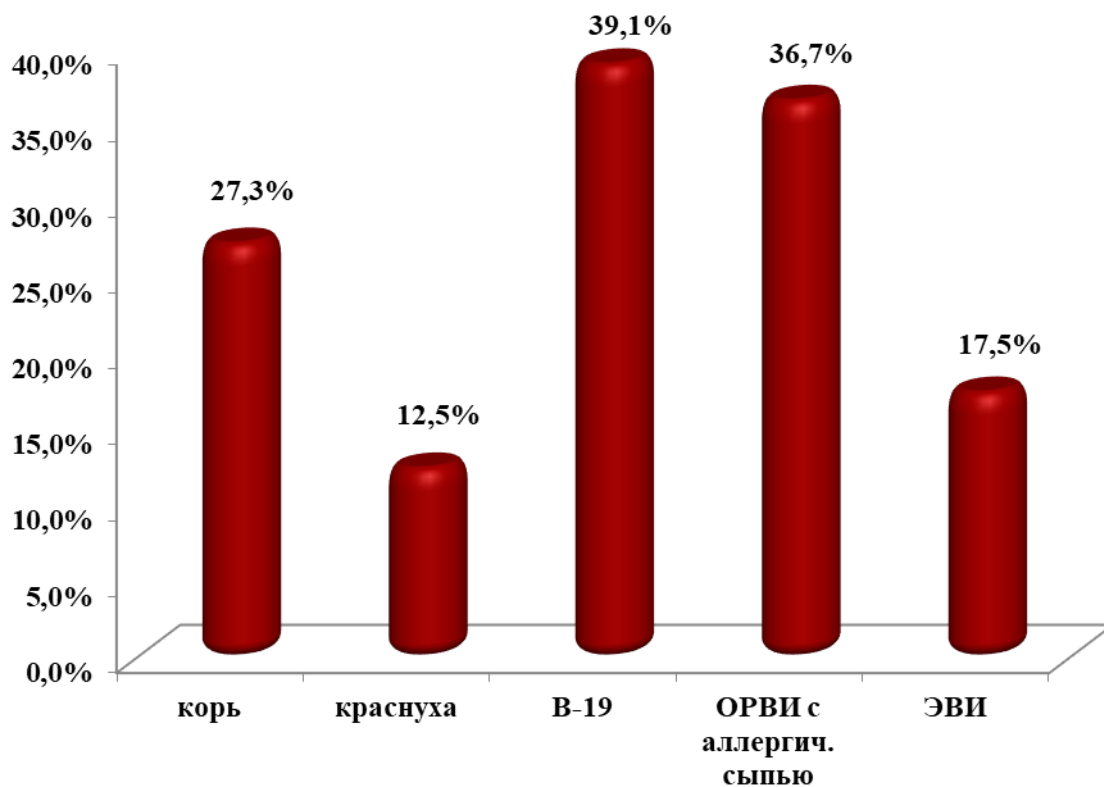


Рисунок 3.4.1 - Частота использования антибактериальной терапии на догоспитальном этапе у больных корью и кореподобными экзантемами

Как видно из рисунка 3.4.1 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 АБТ приводило в некоторых случаях к выработке резистентности к данным препаратам, ранней сенсibilизации организма ребенка и развитию различных аллергических проявлений на фоне течения вирусных инфекций.

Показанием для назначения АБТ в стационаре, как правило, служило наложение вторичной бактериальной инфекции, развитие таких бактериальных осложнений, как пневмония, вторичный круп, гнойный тонзиллит и др. В тоже время, согласно клинического протокола МЗ КР, АБТ при кори назначается при тяжелой форме заболевания, а также у детей

раннего возраста (первых двух лет жизни). Но несмотря на это, в условиях стационара также прослеживалась тенденция к необоснованно завышенным показаниям к назначению АБТ у детей и подростков с корью и кореподобными экзантемами (рисунок 3.4.2).

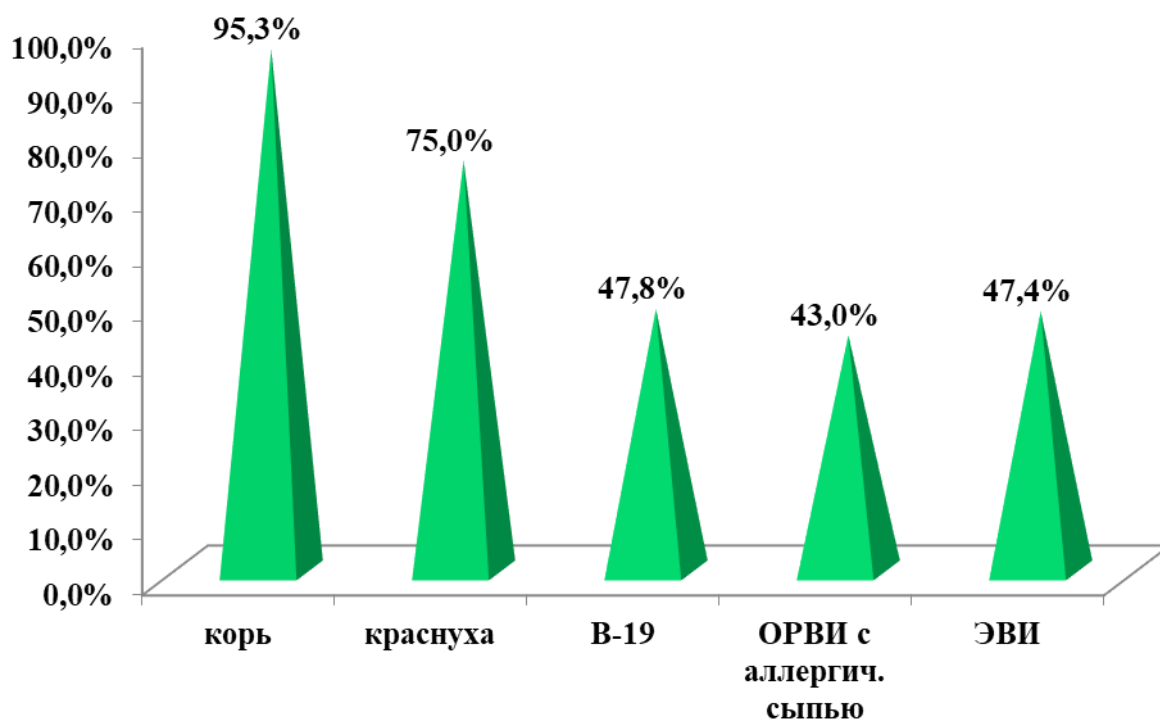


Рисунок 3.4.2 - Частота назначения АБТ у больных корью и кореподобными экзантемами в условиях стационара

Так при кори антибактериальная терапия назначалась в 95,3% (590) случаях заболевания. В лечении краснухи применение антибактериальной терапии выявлено в 75,0% случаев, что, возможно, было связано с трудностью дифференциальной диагностики краснухи от кори в начальный период болезни, а также в связи с тем, что большинство больных были организованными. Эти данные субъективно наталкивали на назначение антибактериальных препаратов с целью профилактики вторичной бактериальной инфекции. В лечение пациентов с диагнозом ОРВИ с аллергической сыпью в условиях стационара также использовали

антибактериальные препараты в 43,0% случаев. Терапия больных с парвовирусной инфекцией В-19 тоже включала антибактериальную терапию в 47,8% случаях в связи с преобладанием тяжелых форм болезни и длительностью течения острого периода болезни. В стационаре РКИБ по тяжести состояния у 47,4% и у больных с энтеровирусной экзантемой проводилась антибактериальная терапия (рисунок 3.4.2).

Схема назначения АБТ была представлена монотерапией, последовательным назначением препаратов и комбинированной терапией (рисунок 3.4.3).

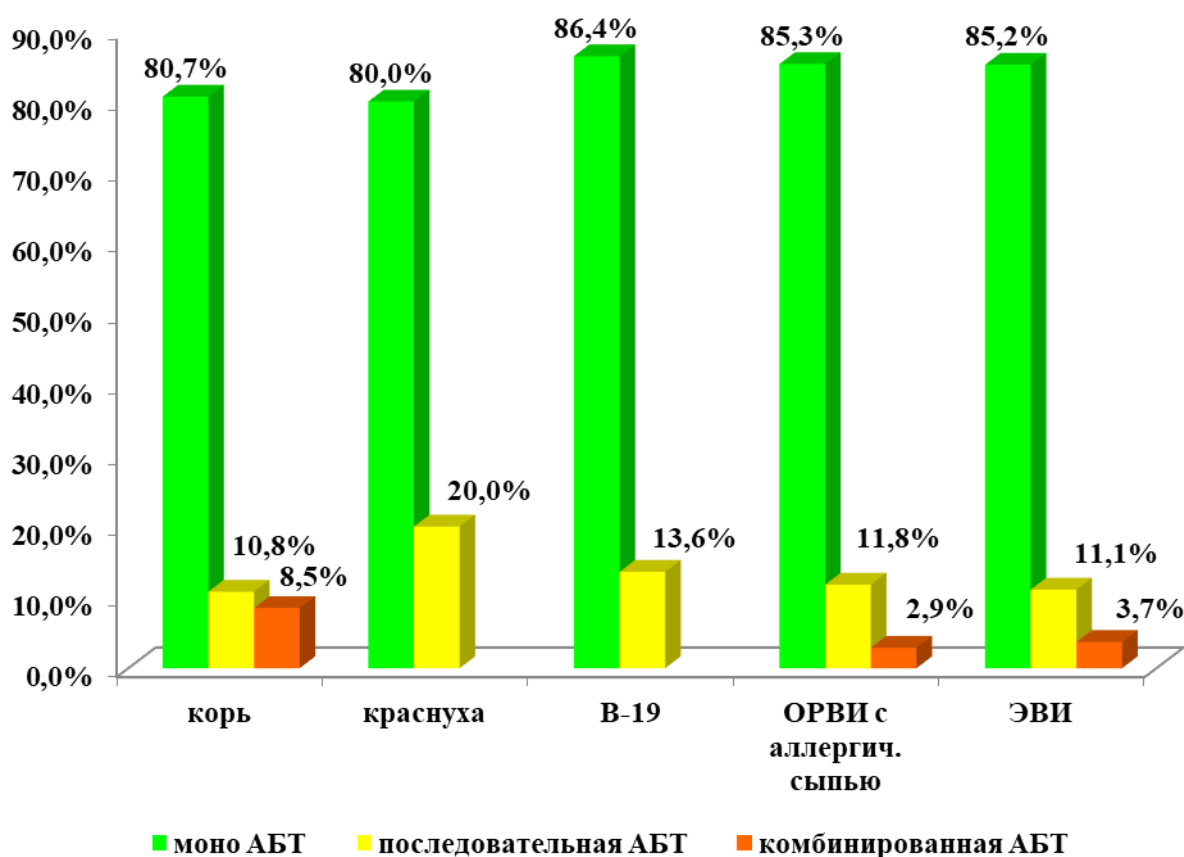


Рисунок 3.4.3 - Антибактериальная терапия у больных с корью и кореподобными экзантемами

У 80,7% больных корью проводилась терапия одним антибиотиком (монотерапия), и у 10,8% больных назначались антибиотики последовательно и комбинированная терапия применялась в 8,5% случаев лечения кори. В

80,0% случаев антибактериальная терапия краснухи проводилась по типу монотерапии, одним препаратом, комбинированная антибактериальная терапия не использовалась. В основном (85,3%), при лечении пациентов из группы ОРВИ с аллергической сыпью использовалась монотерапия, реже, в более тяжелых случаях заболевания назначалась последовательная или комбинированная схема лечения (11,8%; 2,9%). Для лечения парвовируса В-19, в основном (86,4%) назначали антибиотики как монотерапию и в 13,6% - последовательную. Антибактериальная монотерапия была проведена в 85,2% случаев у больных энтеровирусной инфекцией, в 11,1% - комбинированная терапия, что было обусловлено тяжестью состояния и развитием бактериальных осложнений, последовательное назначение антибактериальных препаратов было в 3,7% случаев.

Антибактериальная терапия для лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков имела широкий спектр антибактериальных препаратов (рисунок 3.4.4).

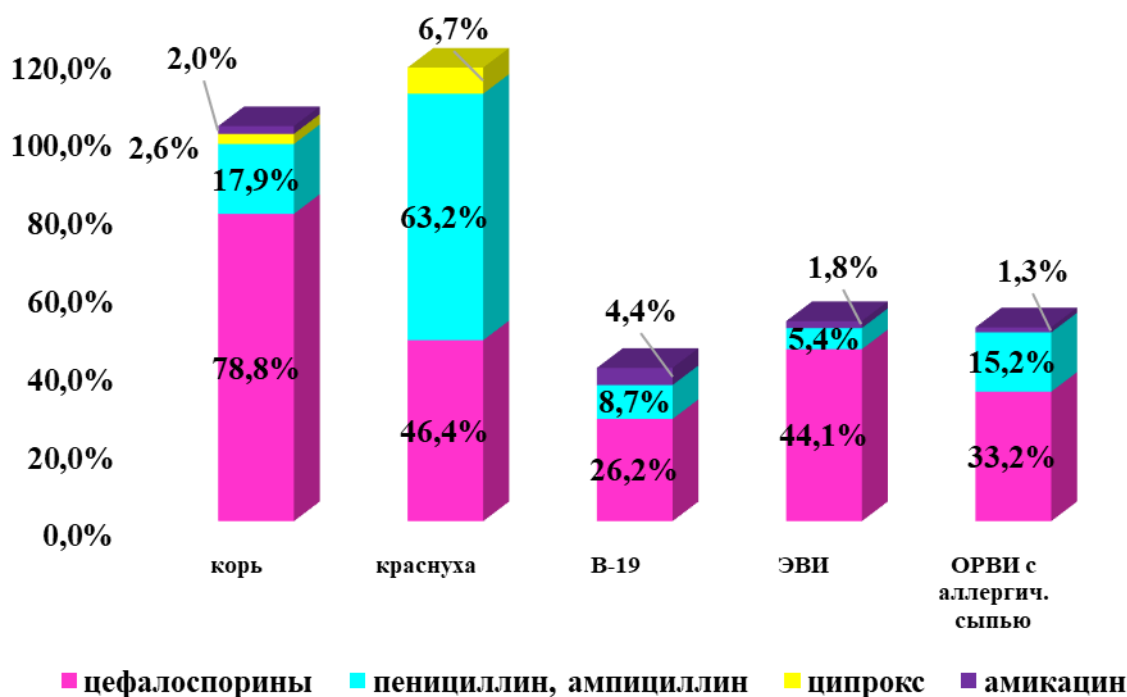


Рисунок 3.4.4 - Спектр назначаемых в стационаре антибактериальных препаратов для лечения кори и кореподобных экзантем

Чаще всего при этом назначали препараты цефалоспоринового ряда, особенно для лечения кори (76,5%), что было связано с частотой развития осложнений, вызванных вторичной бактериальной флорой. В группе кореподобных экзантем также отмечено преобладание цефалоспоринов в схеме лечения. На втором месте по частоте использования как при кори, так и при кореподобных экзантемах отмечено назначение препаратов пенициллинового ряда, в том числе полусинтетические антибиотики (ампициллины). Реже применяли последовательную или комбинированную терапию, что также было связано с развитием бактериальных осложнений, а также внутрибольничным наслоением антибиотикорезистентной флоры.

Длительность курса антибактериальной терапии статистически значимо преобладала при лечении кори ($6,3 \pm 0,1$ дней), что было связано с развитием посткоревой анергии, более длительным пребыванием в стационаре и частотой развития бактериальных осложнений (рисунок 3.4.5).

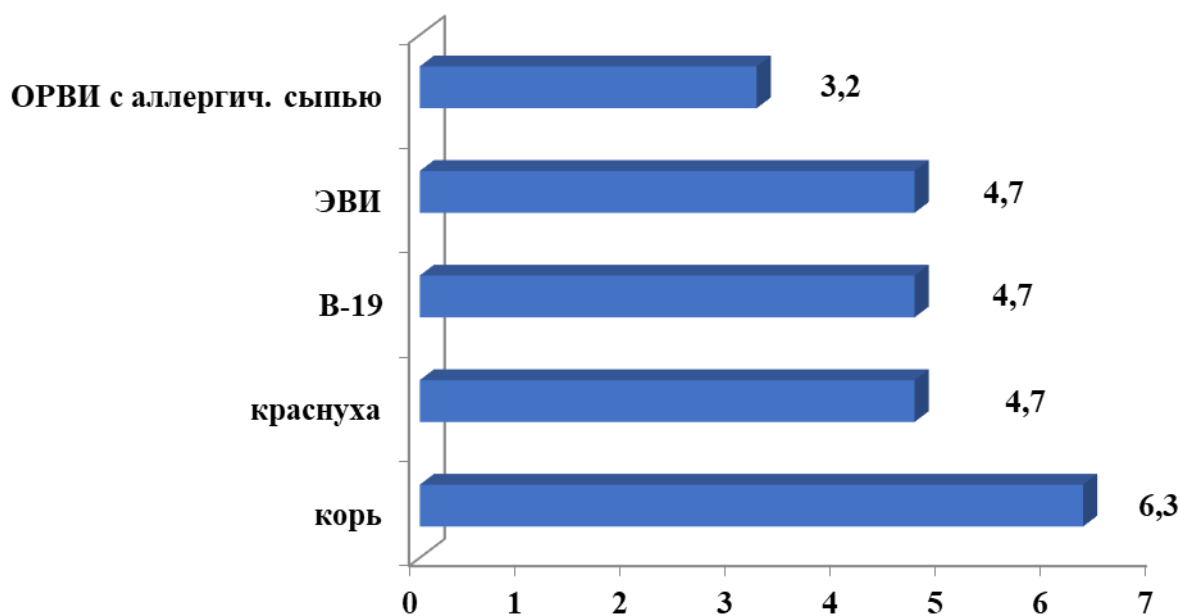


Рисунок 3.4.5 - Длительность проведения курса антибактериальной терапии у больных корью и кореподобными экзантемами в стационаре (дни)

Наименьший курс назначения антибиотиков был отмечен на фоне лечения ОРВИ с аллергической сыпью, где клинические симптомы купировались в течение 2-3-х дней, и после исчезновения аллергических высыпаний на коже больных выписывали домой с улучшением состояния. Длительность антибактериальной терапии в некоторых случаях проводилась до 10 дней, в зависимости от развития неотложных синдромов и осложнений.

В качестве дезинтоксикационной терапии назначалась оральная и парентеральная дезинтоксикация, в зависимости от тяжести состояния больного с корью и другими кореподобными вирусными экзантемами. Парентеральная дезинтоксикационная терапия (рисунок 3.4.6), в основном была представлена физиологическим раствором 0,9% и раствором Рингера, что можно было объяснить необходимостью исключения сыпи аллергического генеза, в связи с этим предпочтение было назначению солевых растворов.

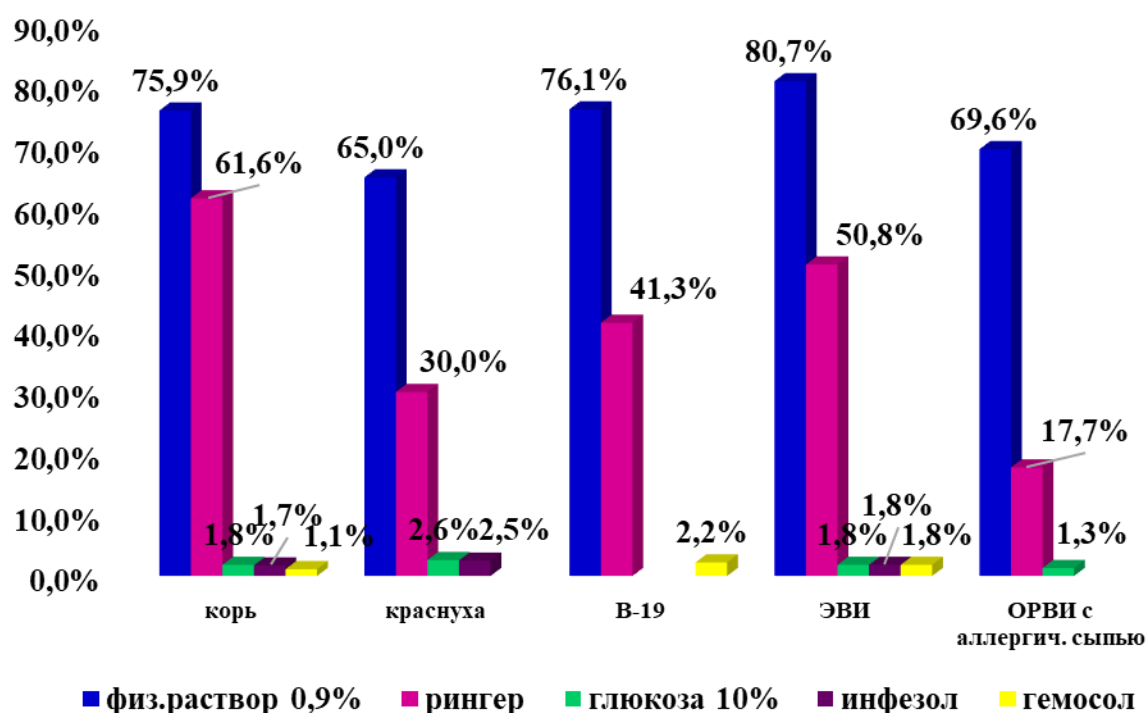


Рисунок 3.4.6 - Спектр растворов, которые были назначены для инфузионной терапии у больных с корью и кореподобными экзантемами

Другие растворы, такие как 10% раствор глюкозы, инфезол, гемосол, реополиглюкин применяли намного реже, в большей степени при тяжелых и осложненных формах кори и кореподобных экзантемах у детей и подростков.

Длительность проведения парентеральной дезинтоксикационной терапии статистически значимо преобладала при лечении кори (рисунок 3.4.7), на втором месте была парвовирусная инфекция В-19, реже аллергические проявления и краснуха. Самый короткий курс инфузионной терапии отмечен при энтеровирусной экзантеме, т.к. она чаще всего сопровождалась коротким лихорадочным периодом (до 3-х дней) и умеренно выраженными симптомами интоксикации, что не требовало подключения инфузионной терапии.

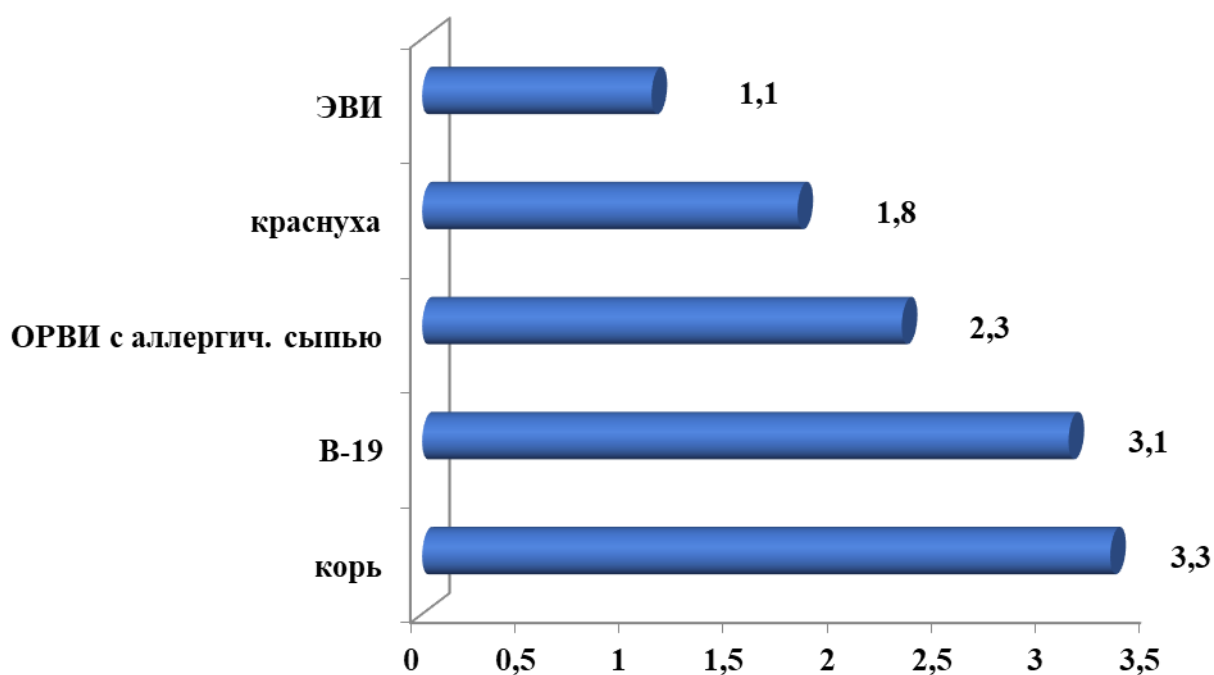


Рисунок 3.4.7 - Длительность проведения курса инфузионной терапии у больных корью и кореподобными экзантемами в стационаре (дни)

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.

Применение гормональной терапии (глюкокортикостероиды: преднизолон, дексаметазон) чаще всего выявлено в группе больных ОРВИ с аллергической сыпью (77,2%), что связано с назначением препарата в качестве десенсибилизирующего средства (рисунок 3.4.8).

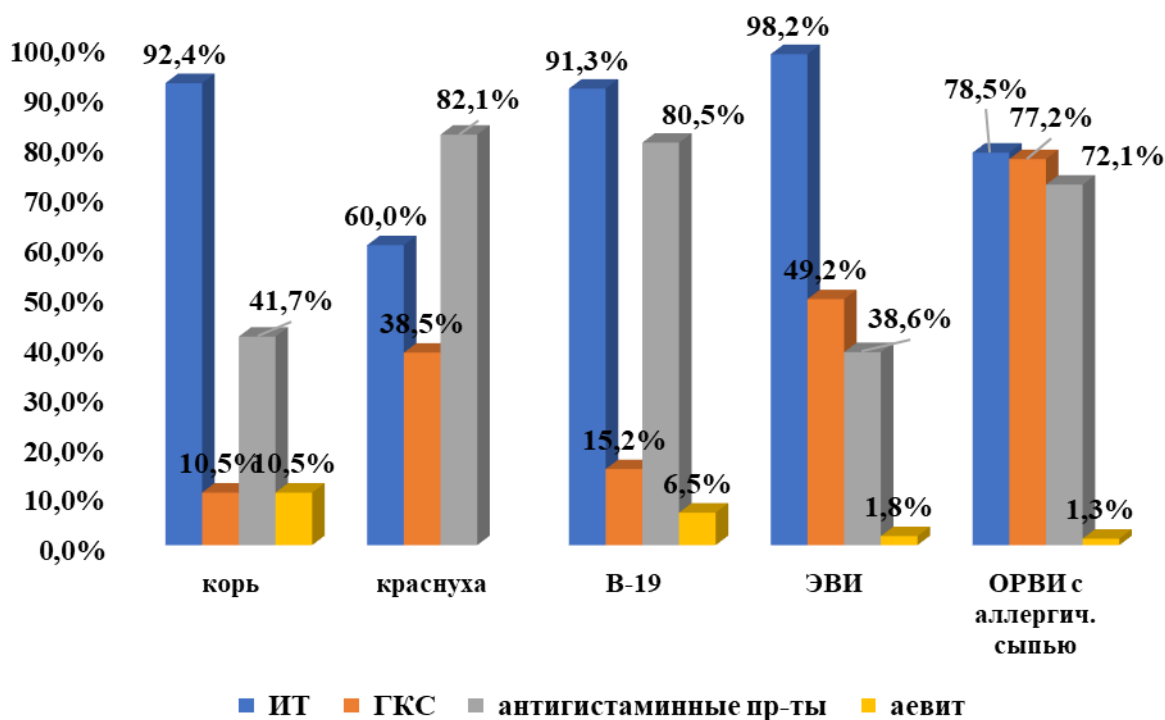


Рисунок 3.4.8 - Патогенетическая и симптоматическая терапия кори и кореподобных экзантем

Антигистаминные препараты назначались больным краснухой, что можно объяснить низкой настороженностью врачей к этому заболеванию, в результате чего, первоначальный диагноз звучал как аллергическая сыпь. На втором месте также была парвовирусная инфекция В-19, что связано с большей частотой встречаемости кожного зуда на фоне данного заболевания, а также длительным, персистирующим течением этой инфекционной патологии.

По рекомендациям ВОЗ, детям с диагнозом корь необходимо было назначать витамин А, который применялся нами практически во всех

наблюдаемых группах, за исключением больных с краснухой. Это можно объяснить поражением слизистых глаз, с развитием конъюнктивита, а также поражение слизистых полости рта, при кори и энтеровирусной инфекции (стоматит).

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 ожидаемой посткоревой анергии и высокой вероятности наложения вторичной бактериальной инфекции у детей раннего возраста, в форме комбинированной АБТ (8,5%) и длительно ($6,3 \pm 0,1$ дней).

Монотерапия АБТ 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.

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.

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).

Результаты наших исследований, выявленные в процессе лечения были внедрены при разработке клинических протоколов по диагностике, лечению и профилактике кори и краснухи в Кыргызской Республике в августе 2022 года. 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.

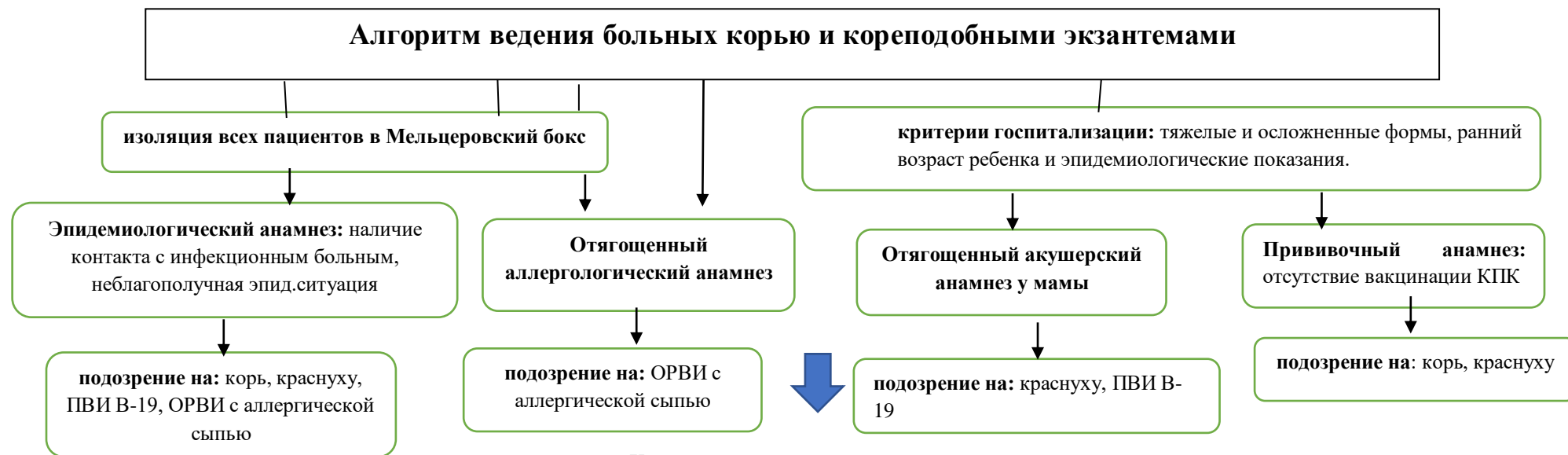
Таблица 3.4.1 – Сравнительная характеристика лечения у больных корью и кореподобными вирусными экзантемами

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	$P_{1-3}<0,001$; $P_{1-4}<0,001$; $P_{2-3}<0,001$; $P_{2-4}<0,001$

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, исключаящие внутрибольничные инфицирования. 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. Учитывая физиологические особенности детей до года (незрелость иммунной системы), частоту анергии при кори и развитие осложнений у детей раннего возраста, 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.

Алгоритм ведения больных корью и кореподобными 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

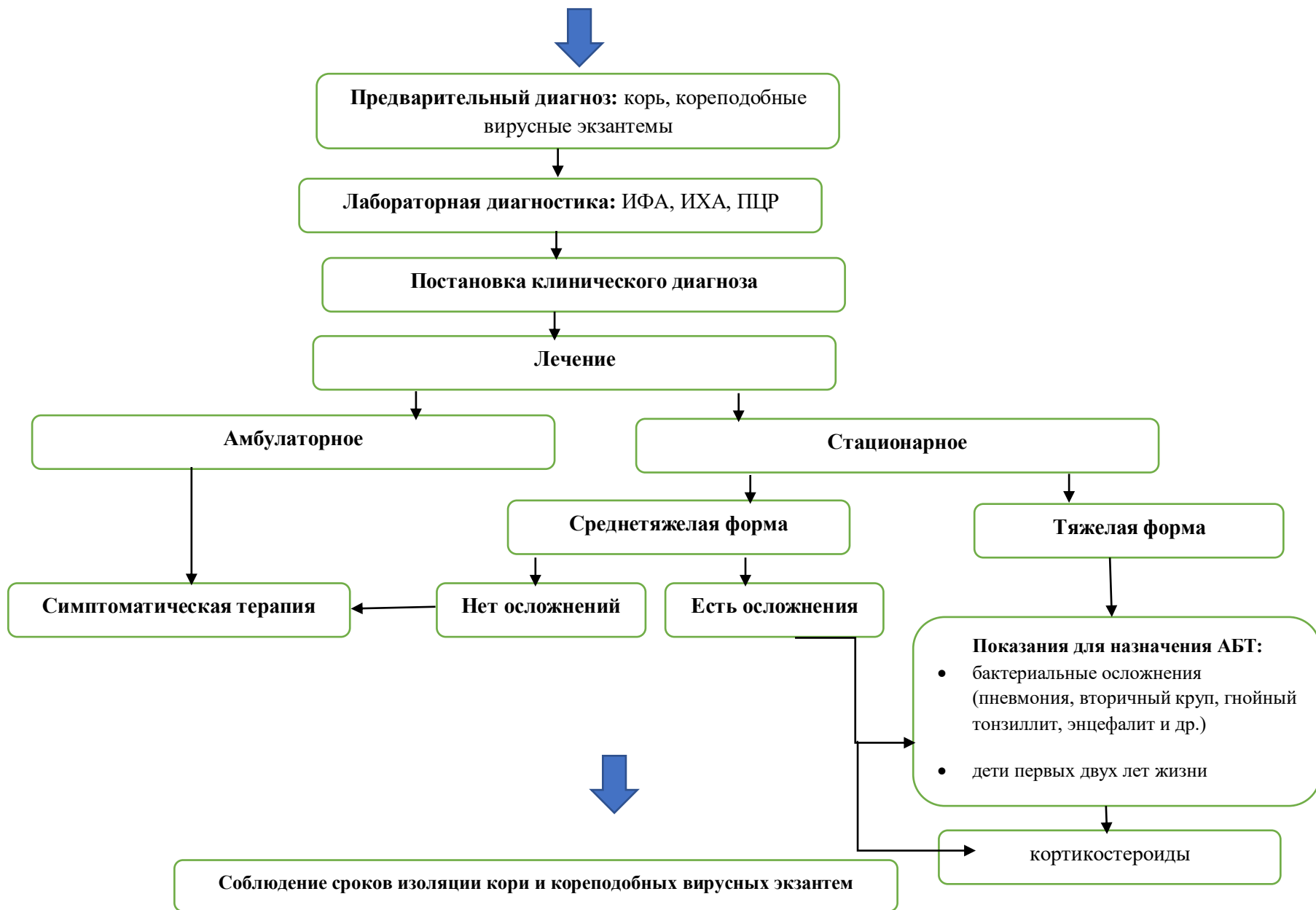
+++ выраженный признак

+ слабовыраженный признак

++ умеренно-выраженный признак

- отсутствие признака

Алгоритм ведения больных корью и кореподобными вирусными экзантемами (продолжение)



Таким образом, все пациенты, поступившие в РКИБ с клиникой кори и кореподобных экзантем получали комплексное лечение, включающее режим, диету и медикаментозную терапию. Больные с легкими и среднетяжелыми формами кори и кореподобными заболеваниями лечились амбулаторно, под наблюдением участкового врача, соблюдая эпидемиологический режим.

Показаниями для госпитализации были ранний возраст, тяжесть болезни и эпидемиологические показания.

Анализ проведенной антибактериальной терапии больным с корью и кореподобными экзантемами свидетельствует о ее нерациональном применении с использованием разных групп антибиотиков.

Поэтому, учитывая полученные данные, анергию при кори, а также иммуносупрессию при парвовирусной инфекции следует рекомендовать следующее:

- в стационаре, с профилактической целью развития осложнений показаны антибиотики детям раннего возраста при кори и парвовирусной инфекции;
- при других кореподобных заболеваниях антибиотики показаны при развитии бактериальных осложнений и неотложных состояний или сопутствующей бактериальной инфекции.

Выбор антибиотиков зависит от этиологического фактора осложнений и тяжести состояния, а также возраста больного.

При трудности исключения выраженного аллергического компонента у ребенка с ОРИ необходимо использовать глюкокортикостероиды в сочетании с антигистаминными препаратами, что позволит исключить кореподобные заболевания инфекционной природы.

В качестве дезинтоксикационной терапии необходимо назначать парентеральную дезинтоксикацию при тяжелых формах кори и других кореподобных заболеваний, в основном физиологическим раствором 0,9% и раствором Рингера, для исключения аллергических реакций.

С целью профилактики кори и краснухи необходимо проводить вакцинацию 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. Однако, при внутрибольничном контакте тяжелых больных с бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией проведение вакцинации по контакту нежелательно из-за вероятности ухудшения основного заболевания.

Учитывая физиологические особенности детей до года (незрелость иммунной системы), частоту анергии при кори и развитие осложнений у детей раннего возраста, 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.

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 холодной 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

б. 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 противокорьевого гаммаглобулина 3 мл (2 дозы), не позднее 3-4-го дня с момента контакта.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Абдикаримов, С. Т.** Достижения и перспективы борьбы с корью в Кыргызской Республике [Текст]: автореферат дисс...канд. мед. наук / С. Т. Абдикаримов. – Алматы, 1999.
2. **Аликеева, Г. К.** Корь [Текст] / Г. К. Аликеева, Н. Д. Ющук, А. В. Сундуков и др. // Лечащий врач. – 2011. - № 6. – С.82-85.
3. **Анохин, В. А.** Парвовирусная инфекция у детей. [Текст] / В. А. Анохин, А. М. Сабитова, Т. А. Аглямова и др. // Детские инфекции. - 2019. – Т.18(1). – С.22-28.
4. **Антипова, А. Ю.** Скрининговое исследование плазмы крови доноров на маркеры парвовирусной инфекции [Текст] / А. Ю. Антипова, О. Н. Никишов, И. В. Хамитова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 2. – С.171–174.
5. **Антипова, А. Ю.** Вирус краснухи и его тератогенное действие. Патогенез, клиника, диагностика, профилактика синдрома врожденной краснухи [Текст] / А. Ю. Антипова // Инфекция и иммунитет. – 2011. - Т.1, № 2.- С. 131–134.
6. **Антипова, А. Ю.** Значимость лабораторной диагностики парвовирусной В19 инфекции для решения задач практического здравоохранения [Текст] / А. Ю. Антипова // Проблемы мед.микологии. – 2023. – Т.25. - №2. - С.81.
7. **Антипова, А. Ю.** Лабораторная диагностика парвовирусной инфекции в системе эпидемиологического надзора за экзантемными заболеваниями [Текст] / А. Ю. Антипова, И. Н. Лаврентьева, М. А. Бичурина и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2012. – Т.2(63). – С.26-29.
8. **Антипова, А. Ю.** Парвовирусная инфекция. Значимость и возможность специфической профилактики [Текст] / А. Ю. Антипова, И. В. Хамитова, О. Н. Никишов и др. // Медицинская иммунология. - 2015. – Т.17, №S. – С. 153.

9. **Антипова, А. Ю.** Случай парвовирусной В19 инфекции и иммунодефицитного состояния у пациента с синдромом Жильбера [Текст] / А. Ю. Антипова, В. Г. Дробышевская, И. В. Хамитова // Медицинская иммунология. – 2021. – Т.23, №5. – С.1177-1182.
10. **Антипова, А. Ю.** Частота встречаемости маркеров парвовирусной В19-инфекции у разных групп населения северо-западного федерального округа [Текст] / А. Ю. Антипова, И. В. Хамитова, О. Н. Никишов и др. // В сборнике: Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения. Мат. Всероссийск.науч.-практ.интернет-конф. молодых уч.и спец. Роспотребнадзора с международным участием. – 2018. – С.7-11.
11. **Астапов, А. А.** Корь у новорожденного ребенка [Текст] / А. А. Астапов, В. Н. Мельникова, Е. Ю. Свирчевская // Здоровоохранение. – 2013.- № 2.- С. 62-63.
12. **Баймуратова, Е. Г.** Клиника кори у детей в условиях вспышечной заболеваемости [Текст] / Е. Г. Баймуратова, Ю. О. Харченко, Ю. Б. Хаманова // В сб.: Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения Мат. II Межд.(72 Всерос.) науч.-практ.конф. молодых уч.и студ. II Всерос.форума мед.и фарм.вузов "За качественное образование". – 2017. – С.608-611.
13. **Балтаева, А. У.** Эпидемиологическое состояние по энтеровирусной инфекции среди детей города Алматы [Текст] / А. У. Балтаева, Д. Б. Бекказинова, Г. А. Арынова и др. // Вест.КазНМУ. – 2020.- №3. – С.344-346
14. **Баялиева, М. М.** Диагностика и лечение кори у детей в период эпидемической вспышки в 2014-2015 годы [Текст] / М. М. Баялиева, Я. А. Смеликов // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. 2015.- №12(23). [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2839>. – Загл.с экрана.

15. **Белан, Ю. Б.** Парвовирусная инфекция В19 [Текст] / М. В. Старикович // Лечащий врач. – 2014. - № 11. – С.50.
16. **Белгородова, Н. В.** Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности [Текст] / Н. В. Белобородова, Д. А. Попов // Пособие для врачей. – 2008. – С.43-48.
17. **Белых, С. И.** Случай сочетания иммунологической неэффективности лечения вич-инфекции с парвовирусной инфекцией [Текст] / С. И. Белых, О. И. Плотникова, Т. В. Торовкова и др. // В сб.: Молекулярная диагностика 2017. Сб.тр.IX Всерос.науч.-практ.конф.межд.участием. – 2017. – Т.1. – С.449-450.
18. **Бельтикова, А. А.** Клиническая характеристика вспышки кори (генотип D8) [Текст] / А. А. Бельтикова, Э. А. Кашуба, М. М. Маркина и др.// Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: мат. XIII конгресса детских инфекционистов России 11—13 декабря 2014 г. — 2014. — С. 10.
19. **Беляев, А. Л.** Особенности эпидемиологии и профилактики высококонтагиозных вирусных инфекций (корь, эпидемический паротит, краснуха) [Текст] / А. Л. Беляев // Pest Management. – 2012. -№ 2 (82). – С. 11-16.
20. **Бердинский, В. А.** Успешное лечение апластической анемии, индуцированной парвовирусной инфекцией, после трансплантации почки [Текст] / В. А. Бердинский, Л. Ю. Артюхина, Е. С. Иванова и др. // Вест. трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т.18. - №5. – С.153.
21. **Бичурина, М. А.** Заболеваемость краснухой на северо-западе России на этапе элиминации инфекции [Текст] / М. А. Бичурина, И. Н. Лаврентьева, Н. В. Железнова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т.4.- № 3. – С.249-256.
22. **Богданова, М. В.** Семейная вспышка парвовирусной инфекции [Текст] / М. В. Богданова, В. В. Малеев, О. Ю. Шипулина и др. // Инфекционные болезни. – 2015. – Т.13, №1. – С.84–87

23. **Бойко, М. С.** Сравнительный анализ течения кори в алтайском крае у взрослых и детей [Текст] / М. С. Бойко, О. В. Бесхлебова, Е. С. Ницета и др. // *Scientist (Russia)*. – 2019. - № 4(10). – Р. 56.
24. **Бондаренко, Н. П.** Клинико-эпидемиологические аспекты В19-парвовирусной инфекции при беременности (клиническое исследование) [Текст] / Н. П. Бондаренко, В. П. Лакатош, В. В. Белая и др. // *Health of woman*. 2015. – V.6(102). – Р.89–93.
25. **Бондаренко, Н. П.** Клинические аспекты В19-парвовирусной инфекции во время беременности и риск для плода [Текст] / Н. П. Бондаренко, В. П. Лакатош, Я. М. Витовский и др. // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2014. - № 4 (34). – С.77-85.
26. **Бондаренко, Н. П.** Эхографическая симптоматика внутриутробного инфицирования плода парвовирусом В19 [Текст] / Н. П. Бондаренко, С. В. Осадчук // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2018. – Т.8, № 1. – С.76-84.
27. **Бондаренко, Н. П.,** Факторный анализ риска инфицирования и реализации осложнений парвовирусной инфекции В19 во время беременности [Текст] / Н. П. Бондаренко, О. Б. Тонковид, С. В. Осадчук // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2021. – Т.11, №6. – С.773-780.
28. **Борисов, А. Г.** Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях [Текст] / А. Г. Борисов, А. А. Савченко, И. В. Кудрявцев // *Инфекция и иммунитет*. – 2015. – Т.5(2). – С.148-156.
29. **Бурашникова, И. П.** Эпидемиологическая ситуация по кори в омской области в период элиминации [Текст] / И. П. Бурашникова, М. А. Вайтович, А. С. Крига и др. // *Национальные приоритеты России*. – 2017. - №4. – Т. 26. – С.140-144.
30. **Бучкова, Т. Н.** Заболеваемость корью, краснухой и паротитом на территории Саратовской области в 2001-2013гг. [Текст] / Т. Н. Бучкова, Н.

- И. Зрячкин, С. А. Хмилевская // Детские инфекции. – 2014. – Т.13, № 4. – С.27-29.
31. **Быстрякова, Л. В.** Инфекционные экзантемы у детей [Текст] / Л. В. Быстрякова. — М.: Медицина, 1982 г. — 216 с.
32. **Варюшина, Е. А.** Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации [Текст]: дис...д-ра биол.наук / Е. А. Быстрякова Спб., 2012. – 256 с.
33. **Вахитова, Л. Ф.** Клинический случай врожденной парвовирусной инфекции у новорожденного ребенка [Текст] / Л. Ф. Вахитова, Ф. М. Казакова, Г. Ф. Абдульмянова и др. // Практическая медицина. – 2019. – Т.17, № 8. – С.125-128.
34. **Всякая, Т. В.** Роль противоэпидемических мероприятий в предупреждении заболеваемости корью в организованном коллективе [Текст] / Т. В. Всякая // Научно-мед.вест.Центрального Черноземья. - 2014. -№ 57. – С.128-131.
35. **Галич, Е. Н.** Фагоцитоз и гуморальный иммунитет у детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа [Текст] / Е. Н. Галич, И. Л. Соловьева, А. А. Гусельман и др. // Педиатрия. – 2019. - № 5(160).
36. **Герасимова А. Г.** Эпидемиологический надзор за корью: итоги и перспективы [Текст] / А. Г. Герасимова, О. В. Цвиркун, Н. В. Тураева и др. // Биозащита и биобезопасность. – 2011. – Т.3, № 2. – С.49-52.
37. **Гилязова, Д. Г.** Парвовирусная инфекция: что нужно знать беременным женщинам? [Текст] / Д. Г. Гилязова // Поликлиника. – 2013. - №1-3. – С.54-55.
38. **Голубкова, А. А.** Корь. Характеристика эпидемического процесса и его детерминант в условиях реального времени (на примере вспышки кори в Екатеринбурге в 2016 г. [Текст] / А. А. Голубкова, Т. А. Платонова, А. Н. Харитоновна и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. - №6(97). – С.54-58.

39. **Голубкова, А. А.** Эпидемический процесс коревой инфекции в период ее элиминации и стратегические направления контроля в условиях реального времени [Текст] / А. А. Голубкова, Т. А. Платонова, А. Н. Харитоновна и др. // Пермский мед. журнал. – 2017. – Т. XXXIV, № 4. – С. 67-73.
40. **Григорьев, К. И.** Корь: что впереди – ликвидация инфекции или эпидемия? [Текст] / К. И. Григорьев // Мед. сестра. – 2012. - №7. – С. 9-13.
41. **Гришаева, А. А.** Клинический случай парвовирусной инфекции [Текст] / А. А. Гришаева, Ж. Б. Понежева, Л. И. Гоманова и др. // Лечебный врач. – 2020. - Т. 23(11). – С. 32-34.
42. **Гуссоева, И. Г.** Клинико-эпидемиологические особенности кори у детей в республике Северная Осетия-Алания на современном этапе [Текст] / И. Г. Гуссоева, Б. З. Албегова, Т. М. Муртазова и др. // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: мат. XIII конгресса детских инфекционистов России 11—13 декабря 2014 г. — 2014. — С. 25.
43. **Дмитриева, Е. Е.** Парвовирусная инфекция. Особенности клинического течения и эпидемиология [Текст] / Е. Е. Дмитриева, Н. О. Кравченко, Л. П. Блажня // В кн.: Сб. тез. 83-ей межрег. науч.-практ. конф. с межд. участием студ. научного общ. им. Проф. Н. П. Пятницкого. – 2022. – С. 256-259.
44. **Доброхотова, А. И.** Корь и борьба с ней [Текст] / А. И. Доброхотова. — М.: Медгиз, 1959. — 160, [20] с.
45. **Доскин, В. А.** Малый атлас детских инфекций. Корь [Текст] / В. А. Доскин. — М.: Династия, 2012. — 80 с.
46. **Дранник, Г. Н.** Клиническая иммунология и аллергология [Текст]: пособие / Г. Н. Дранник. - 4-е изд., доп. – К.: Полиграф плюс, 2010.- 547 с.
47. **Ермолович, М. А.** Динамика эпидемического процесса парвовирусной инфекции в республике Беларусь (2005-2016) [Текст] / М. А. Ермолович, А. М. Дронина, Е. О. Самойлович и др. // Журнал Гродненского ГМУ. – 2017.- Т. 15(4). – С. 414-418.

48. **Ермолович, М. А.** Внутриутробная гибель плода, обусловленная парвовирусной инфекцией [Текст] / М. А. Ермолович, С. Ф. Кураленя, С. К. Клецкий и др. // *Здравоохранение*. – 2016. - №8. – С.66-70.
49. **Ермолович, М. А.** Распространенность IgG-антител к парвовирусу В19 среди жителей Республики Беларусь [Текст] / М. А. Ермолович, А. М. Дронина, Е. О. Самойлович // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. – 2014. - № 2 (75). – С.27-32.
50. **Ермолович, М. А.** Частота возникновения неиммунной водянки плода парвовирусной этиологии на разных стадиях эпидемического процесса инфекции [Текст] / М. А. Ермолович, Е. О. Самойлович, М. В. Белуга и др. // *Здравоохранение (Минск)*. – 2022. - №8(905). – С.16-22.
51. **Железникова, Г. Ф.** Иммуноглобулин Е при вирусных инфекциях человека [Текст] / Г. Ф. Железникова // *Рос.иммун.журнал*. – 2014. – Т.8(17), № 2. – С.152-166.
52. **Жеребцова, Н. Ю.** Особенности эпидемиологии кори на современном этапе в Белгородской области [Текст] / Н. Ю. Жеребцова, В. И. Евдокимов, Е. В. Щибрик // *Научные вед.Сер.Мед. Фарм.* – 2014. - № 4(175). – Вып.25. – С.253-257.
53. **Зайцева, И. А.** Корь. Инфекционные болезни: национальное руководство. [Текст] / И. А. Зайцева, под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 801—809.
54. **Иванова, В. А.** Клинико-эпидемиологическая характеристика вспышки кори у детей в астраханской области в 2019 году [Текст] / В. А. Иванова, А. В. Красилова // В кн. Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания Тез.VI Всерос. Междисцип. науч.-практ.конф.с межд.участием. – 2019. – С.100-101.
55. **Ильенко, Л. И.** Клинический случай поражения кожи при парвовирусной инфекции [Текст] / Л. И. Ильенко, А. Г. Пашинян, В. Ю. Васенова // *Детские инфекции*. – 2018. – Т.17(3). – С.68-71.

- 56.Интерлейкин-8 — ИФА — БЕСТ. Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-8. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://vector-best.kiev.ua/drupalcon/uploads/2020/08/interlejkjn-8-ifa-best.pdf>. – Загл.с экрана.
- 57.**Иоанниди, Е. А.** Клинико-эпидемиологические особенности кори у взрослых на территории Волгоградской области в 2011—2012 гг. [Текст] / Е. А. Иоанниди, С. Ф. Попов, О. В. Александров и др. // Вест.ВолгГМУ. – 2012. – Вып.3(43). – С.60-62.
- 58.**Казмирчук, В. Е.** Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями [Текст] / В. Е. Казмирчук, Л. В. Ковалчук, Д. В. Мальцев. - 2-е изд., переработ. и доп. — К.: ВСИ Медицина, 2012. — 520 с.
- 59.**Калмыкова, А. С.** Клинический случай парвовирусной инфекции у ребенка на фоне хронического течения герпетической инфекции (ВЭБ+ЦМВ) [Текст] / А. С. Калмыкова, А. Э. Абдуллина, А. Н. Медведева // В сб.: Детское здравоохранение: современность, инновации и перспективы. – 2021. – С.73-78.
- 60.**Каплина, С. П.** Вакцинопрофилактика кори у детей с патологией центральной нервной системы [Текст] / С. П. Каплина, С. М. Хариг, О. В. Голева и др. // Журнал инфектологии. – 2012. - Т.4.- № 2. – С.51-55.
- 61.**Каплина, С. П.** Эффективность и безопасность вакцинации против кори, паротита и краснухи у детей с патологией нервной системы [Текст] / С. П. Каплина, Г. М. Балацкая // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. - № 3 (58). – С.57-60.
- 62.**Каржаубаева, М. А.** Клинический случай подострого склерозирующего панэнцефалита Ван-Богарта [Текст] / М. А. Каржаубаева, А. А. Исабекова // Вест.АГИУВ. – 2016. - №2. – С.20-24.

63. **Каширина, Э. А.** Парвовирусная инфекция В19 у детей в практике врача участкового-педиатра [Текст] / Э. А. Каширина, А. А. Рубцова, Н. М. Югай и др. // Мед.совет. – 2016. - №07. – С.120-123.
64. **Кириенко, В. Т.** Парвовирусная инфекция В19V: обзор литературы [Текст] / В. Т. Кириенко, И. А. Зайцев, В. В. Потий и др. // Актуальная инфектология. – 2019. – Т.7(5). – С.243-251.
65. **Киценко, О. С.** «Болезнь большого города» – корь: история проблемы и поиска решений в XX веке [Текст] / О. С. Киценко // Волгоградский науч.-мед. журнал. – 2016. - №2. – С.33-36.
66. **Климович, Н. В.** Гематологическая форма течения парвовирусной В19 инфекции [Текст] / Н. В. Климович, В. А. Матвеев, М. А. Ермолович и др. // В сб.: Научная и техническая информация в планировании и осуществлении научных исследований и реализации проектов. Sp.zo.o. «Diamond trading tour». – 2014. – С.106-112.
67. **Климович, Н. В.** Клинико-эпидемиологическая характеристика Парвовирусной В19 инфекции в современных условиях [Текст]: автореферат дис....канд.мед наук / Н. В. Климович. – М., 2017. – 22 с.
68. **Климович, Н. В.** Частота выявления и значение парвовирусной В19 инфекции у пациентов с гематологической патологией и с острыми экзантемными заболеваниями [Текст] / Н. В. Климович, В. А. Матвеев, М. А. Ермолович и др. // Клиническая инфектология и паразитология. – 2013. - № 2(05). – С.125-128.
69. Клинический протокол диагностики и лечения первичные иммунодефициты с дефектом системы фагоцитоза Республика Казахстан от «29» сентября 2016 года Протокол №11, с.20. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/. – Загл.с экрана.
70. **Коленчукова, О. А.** Функциональная активность моноцитов крови в ответ на метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* [Текст] /

- О. А. Коленчукова, Н. И. Сарматова, А. В. Мошев // Инфекция и иммунитет. - 2020. – Т.10, № 3. – С.551–557.
71. **Короткова, В. А.** Вопросы эпидемиологического надзора и профилактики кори, краснухи в Приморском крае [Текст] / В. А. Короткова, Т. Ф. Хомичук, М. Ю. Щелканов // Здоровье. Мед.экология.Наука. – 2015. - №4(62). – С.24-129.
72. **Костинов, М. П.** Уровень IgG-антител к вирусу кори в пуповине новорожденных с учетом возраста матери [Текст] / М. П. Костинов, А. Д. Шмитько, И. И. Бочарова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2014. - № 3. – С.30-34.
73. **Котлова, В. Б.** Корь вчера и сегодня [Текст] / В. Б. Котлова, С. П. Кокорев, А. В. Платонова // Электронный науч.-образоват.вест.Здоровье и образование в XXI веке. - 2014. - Т.16, № 10. – С.14-17.
74. **Крамарев, С. А.** Состояние некоторых цитокинов при кори у детей [Текст] / С. А. Крамарев, О. В. Выговская, И. В. Шпак и др. //Актуальная инфектология. – 2019. – Т.7, № 4. – С.196-203.
75. **Кучеров, Е. С.,** Парвовирусная инфекция В 19 у детей [Текст] / Е. С. Кучеров, З. С. Рукавишникова // В кн.: Volgamedscience. Сб. тез.V Всерос.конф.молодых уч.и студ.с межд.участием. Мат.конф.. – 2019. – С.556-557.
76. **Лаврентьева, И. Н.** Выявление случаев парвовирусной инфекции в СЗФО в период реализации программы элиминации кори и краснухи в РФ [Текст] / И. Н. Лаврентьева, А. Ю. Антипова, М. А. Бичурина и др. // Инфекция и иммунитет. – 2017. - №5. – С.594.
77. **Лаврентьева, И. Н.** Выявление случаев парвовирусной инфекции в системе эпидемиологического надзора за экзантемными заболеваниями [Текст] / И. Н. Лаврентьева, А. Ю. Антипова, М. А. Бичурина и др. // Инфекция и иммунитет. - 2016. - Т.6, № 3. – С.219–224.
78. **Лаврентьева, И. Н.** Маркеры парвовирусной инфекции у лиц с экзантемными заболеваниями и в группах риска [Текст] / И. Н.

- Лаврентьева, А. Ю. Антипова, М. А. Бичурина и др. // Журнал инфектологии. – 2019. – Т.11, № 3. – С.110-117.
79. **Лаврентьева, И. Н.** Парвовирус В19 человека: характеристика возбудителя, распространение и диагностика обусловленной им инфекции [Текст] / И. Н. Лаврентьева, А. Ю. Антипова // Инфекция и иммунитет. - 2013. – Т.3, № 4. – С.311–322.
80. **Лисаков, А. Н.** Экспресс-диагностика краснушной инфекции методом прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к белку Е1 вируса краснухи [Текст] / А. Н. Лисаков, Ф. Г. Нагиева, Е. П. Баркова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т.2, № 4. – С. 735–740.
81. **Лобзин, Ю. В.** Справочник по инфекционным болезням у детей [Текст] / Ю. В. Лобзин. —СПб.: СпецЛит, 2013. — 254—258 с.
82. **Лукьяненко, Н. В.** Клинико-эпидемиологические аспекты современной кори в Алтайском крае [Текст] / Н. В. Лукьяненко, Т. В. Сафьянова, В. В. Шевченко и др. // Мед.альманах. – 2015. - № 5(40). – С.122-125.
83. **Любимова, А. В.** Состояние иммунитета к вирусу кори среди различных групп населения [Текст] / А. В. Любимова, М. Д. Злоказов, Л. Ю. Арзамасцева и др. // Инфекция и иммунитет. - 2020. – Т.10. – С.2220.
84. **Мазанкова, Л. Н.** Корь у детей [Текст] / Л. Н. Мазанкова, Л. Ф. Нестерина, С. Г. Горбунов // Рос.вест.перинатологии и пед. – 2012. - №3. – С.49-55.
85. **Макарова, К. О.** Клинические особенности течения кори на современном этапе [Текст] / К. О. Макарова, С. Р. Куанышбаев, А. А. Балдина и др. // Межд.студ.научный вест. – 2015. - №2. – С.54-56.
86. **Макроносова, М. А.** Инфекция и аллергия: две стороны одной медали [Текст] / М. А. Макроносова // Астма и аллергия. – 2015. - №4. – С.9-12.
87. **Малышко, Н. Г.** Парвовирусная инфекция: клинический случай [Текст] / Н. Г. Малышко, И. Н. Павлова, Е. В. Цитко и др. // В сб.Актуальные

- проблемы медицины. Мат.ежегод.итоговой науч.-практ.конф. – 2017. – С. 587-590.
- 88.**Мамаджанова, Г. С.** Формирование специфического иммунитета к вирусам кори и краснухи у здоровых детей [Текст] / Г. С. Мамаджанова // Здоровоохранение Таджикистана. – 2014. - № 2(321). – С.68-72.
- 89.**Мамаева, Т. А.** Алгоритм лабораторного подтверждения и дифференциальной диагностики коревой инфекции в период элиминации кори в Российской Федерации [Текст] / Т. А. Мамаева, Н. В. Железнова, М. А. Наумова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т.5, № 1. – С.55–62.
- 90.**Мамаева, Т. А.** Совершенствование контроля качества исследований методом ИФА при лабораторном подтверждении кори и краснухи на этапе элиминации этих инфекций [Текст] / Т. А. Мамаева, Н. В. Железнова, М. А. Наумова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2017. - Т.7, № 1. – С.69–78.
- 91.**Маркина, Н. И.,** Изолированная лейкопения, ассоциированная с парвовирусной инфекцией [Текст] / Н. И. Маркина, И. А. Отмахова, В. В. Краснов и др. // Лечение и профилактика. – 2022. – Т.12, №2. – С.99-102.
- 92.**Мартынова, Г. П.** Энтеровирусная (неполио) инфекция у детей [Текст] / Г. П. Мартынова // Сиб.мед.обозрение. – 2014. - №3. – С.100-106.
- 93.**Мартынова, Г. П.** Энтеровирусная инфекция у детей: клинико-эпидемиологические особенности на современном этапе [Текст] / Г. П. Мартынова, И. А. Кутищева, Е. Б. Бойцова и др. // Детские инфекции. – 2016. - №3. – С.15-18.
- 94.**Медведева, В. В.** Клинико-эпидемиологические особенности регистрации парвовирусной инфекции в Донецком регионе [Текст] / В. В. Медведев, Н. П. Скородумова, Н. П. Кучеренко и др. // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – Т.18, № 2. – С.98-101.

95. **Михайлова, Е. В.** Современные особенности течения энтеровирусной инфекции у детей [Текст] / Е. В. Михайлова, И. А. Зайцева, Б. А. Кацаев и др. // *Практ.мед.* – 2010. – Т.7(46). – С.90-91.
96. **Муллаева, Л. Д.** Особенности формирования иммунного ответа на вакцинацию против кори у детей с аллергическими заболеваниями [Текст] / Л. Д. Муллаева, Д. И. Махмудова, З. С. Камалов // *Физиология и патология иммунной системы.* – 2016. – Т.20, № 4. – С.3-13.
97. Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-4 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: Инструкция по применению. www.vector-best.ru. – Загл.с экрана.
98. Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации фактора некроза опухолей-альфа в сыворотке крови [Электронный ресурс]. – Режим доступа: Инструкция по применению. www.vector-best.ru. – Загл.с экрана.
99. **Нажмеденова, А. Г.** Эпидемиологическая ситуация по кори и краснухе [Текст] / А. Г. Нажмеденова, М. Б. Сыздыкова, С. А. Амиреев // *Вест.КазНМУ.* – 2016. - №1. – С.140-143.
100. **Назарова, А. Н.** Особенности течения парвовирусной В19 инфекции на современном этапе [Текст] / А. Н. Назарова, В. Н. Тимченко, Н. В. Павлова и др.// *Педиатр.* – 2017. – Т.8, №S1. – С.М223. – Спецвыпуск.
101. **Назарочкина, О. В.** Эпидемия кори в Астраханской области в 2013—2014 гг. [Текст] / О. В. Назарочкина, В. А. Колоколов, И. А. Ратьева и др. // *Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: мат.ХIII конгр. детских инфекционистов России 11—13 декабря 2014 г.* — 2014. —С. 52.
102. **Никишов, О. Н.** Клинико-лабораторная характеристика парвовирусной инфекции В19 [Текст] / О. Н. Никишов, О. В. Мальцев, А. А. Кузин и др. // *Лечение и профилактика.* – 2027. – Т.7, № 4(24). – С.20-27.

103. **Никишов, О. Н.** Клинико-эпидемиологические особенности и профилактика парвовирусной инфекции [Текст] / О. Н. Никишов, О. В. Мальцев, А. А. Кузин и др. // Военно-мед. журнал. – 2016. – Т.8. – С.45-50.
104. **Никишов, О. Н.** Парвовирусная инфекция – современная проблема в эпидемиологии и клинической медицине [Текст] / О. Н. Никишов, А. А. Кузин, А. Ю. Антипова и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2015. - № 4(83). – С.29-35.
105. **Никишов, О. Н.** Парвовирусная инфекция - актуальная проблема в инфектологии [Текст] / О. Н. Никишов, А. А. Кузин, И. Н. Лаврентьева и др. // Инфекция и иммунитет. – 2017. - №5. – С.375.
106. **Нисевич, Л. Л.** Краснуха [Текст] / Л. Л. Нисевич // Детские инфекции. -2003. - № 2. – С.54-60.
107. **Нисевич, Н. И.** Инфекционные болезни у детей [Текст]: учебник / Н. И. Нисевич, О. В. Шамшева, В. Ф. Учайкин. - 2013. – 688 с.
108. **Новикова, Д. В.** "Маски" парвовирусной инфекции в гематологии [Текст] / Д. В. Новикова, А. В. Кохно, Т. Н. Моисеева и др. // Гематология и трансфузиология. – 2023. – Т.68, № S2. – С.52-53.
109. **Новикова, Д. В.** Парциальная красноклеточная аплазия, вызванная парвовирусной инфекцией и возникшая после лечения лимфомы Ходжкина [Текст] / Д. В. Новикова, А. В. Кохно, Т. Н. Моисеева и др. // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т.67, №S2. – С.266.
110. **Носов, С. Д.** Детские инфекционные болезни [Текст] / С. Д. Носов. – М.: Медицина, 1982. – 416 с.
111. О ситуации по кори в европейских странах и Российской Федерации в 2017 год. Информация роспотребнадзора [Текст] // Пресс релиз от 07.12.2017 / Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. - №6(97). – С.53. <http://www.rospotrebnadzor.ru/>.
112. **Овсянников, Д. Ю.** Дифференциальная диагностика экзантем у детей [Текст] / Д. Ю. Овсянников, Е. Ю. Тимаков, И. Е. Колтунов //

- Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2017. - № 5. – С.12–21.
113. **Отмахова, И. А.** Парвовирусная инфекция у взрослых: клинические проявления и значение бессимптомных форм (клиническое наблюдение) [Текст] / И. А. Отмахова, В. В. Краснов, Б. Я. Гадирова и др. // Практическая мед. – 2019. – Т.17, №8. - С.121-124).
114. **Панасенко, Н.** Ученые выяснили, что корь «стирает» иммунную память организма [Текст] / Н. Панасенко // Российская газета. – 2019. – 02.11.
115. **Панько, Я. В.** Клинико-эпидемическая характеристика вспышки кори у детей в амурской области [Текст] / Я. В. Панько, Л. В. Серебренникова, Р. С. Матеишен и др. // В сб.: Здоровье школьника Посвящается 60-летнему юбилею Амурской гос.акад. – 2012. – С.190-193.
116. **Пахомов, Д. В.** Обоснованный путь безопасной вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, и ВИЧ-инфицированных детей [Текст] / Д. В. Пахомов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т.7, №2. – С.65–70.
117. **Петленко, С. В.** Коррекция вторичных иммунодефицитных состояний у детей при ревакцинации против паротита и кори [Текст] / С. В. Петленко, В. С. Смирнов, Е. Г. Богданова // Рос. Иммунол.журнал. – 2014. - Т.8(17), № 3. – С.851-854.
118. **Петрова, Г. В.** Генерализованный эритематозно-уртикарный дерматит и поражение респираторного тракта как проявление сочетанной парвовирусной В19 и микоплазменной инфекции у ребенка 2 лет [Текст] / Г. В. Петрова, С. С. Агапова, М. В. Мозжухина и др. // Детские инфекции. – 2018. – Т.17(2). – С.66-72.
119. **Поляк-Товт, В. М.** Биохимические и иммунологические маркеры коревой инфекции в ассоциации с глистной инвазией у детей [Текст] / В.

- М. Поляк-Товт, О. М. Горленко, М. А. Поляк // Сиб.мед.журнал. – 2013. - № 7. – С. 120-122.
120. **Попов, Е. А.** Иммунологическая эффективность вакцинации против кори у детей, посещающих организованные детские коллективы [Текст] / Е. А. Попов, О. Н. Злакоманова, М. Г. Москвичева // Рос.иммун.журнал. – 2014. - Т.8(17), № 3. – С.920-922.
121. **Попова, А. Ю.** Изучение уровня иммунитета к вирусу кори в отдельных группах населения Гвинейской Республики в рамках глобальной программы элиминации кори. Сообщение 1 [Текст] / А. Ю. Попова, М. А. Бичурина, И. Н. Лаврентьева и др. // Инфекция и иммунитет. - 2016. - Т.6, № 4. – С. 353–358.
122. **Протасеня, И. И.** Энтеровирусная инфекция у детей в Хабаровске [Текст] / И. И. Протасеня, В. П. Молочный // Детские инфекции. – 2010. - №1. – С.8-12.
123. Протокол Заседание штаба Министерства Здравоохранения по локализации и предотвращению дальнейшего распространения случаев кори в республике от 20.08.2019г., г. Бишкек.
124. **Пьянков, С. А.** Специфическая дифференциальная диагностика кори, краснухи, цитомегаловирусной инфекции и лихорадки денге у российских туристов [Текст] / С. А. Пьянков, Е. В. Иванова, В. А.Терновой и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – Т.19, № 6. – С.16-20.
125. **Редненко, А. В.** Клинико-эпидемиологические особенности парвовирусной инфекции [Текст] / А. В. Редненко, В. М.Семёнов, Т. И. Дмитраченко и др. // Вест.Смоленской ГМА. – 2019. – Т.18, № 3. – С.234-240.
126. **Редненко, А. В.** Острая и персистирующая парвовирусная инфекция [Текст] / В сб.: Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Мат.72-ой научной сессии сотр.ун-та. Витебский ГМУ. - 2017. – С.93-95.

127. **Ризаева, Ф. А.** Сравнительная оценка частоты встречаемости парвовирусной инфекции В19 среди доноров крови и гематологических больных [Текст] / Ф. А. Ризаева, Ш. Г. Сабирова, Д. С. Маткаримова // Вест.гематологии. – 2022. – Т.18, №2. – С.79.
128. **Ризаева, Ф. А.** Особенности частоты встречаемости парвовирусной В19 (PV b19) инфекции у гематологических больных [Текст] / Ф. А. Ризаева, Х. Я. Каримов, К. Т. Бобоев и др. // Вест.гематологии. – 2022. – Т.18, №2. - С.78.
129. **Роппельт, А. А.** Клинические и лабораторные проявления острой парвовирусной инфекции у детей с онкогематологическими заболеваниями (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) [Текст] / А. А. Роппельт, А. П. Васильева, И. И. Калинина // Воп.гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2015. - Т.14, №4. – С.25–31.
130. **Рукавишников, М. Ю.** Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови человека (ИНТЕРЛЕЙКИН -6 - ИФА - БЕСТ) [Текст] / М. Ю. Рукавишников, Н. А. Вараксиным. - 2008. – 10 с. E-mail: vbobtk@vector-best.ru
131. **Садыбакасова, Г. К.** Состояние иммунного статуса у детей с цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / Г. К. Садыбакасова, К. С. Омурзакова // Наука и новые технологии. – 2014. - № 3. – С.91-93.
132. **Самойлович, Е. О.** Надзор за корью в Республике Беларусь: подготовка к верификации элиминации инфекции [Текст] / Е. О. Самойлович // Мед.журнал. – 2014. - № 2(48). – С. 94-99.
133. **Семененко, Т. А.** Особенности проявлений эпидемического процесса кори в Москве в 1992 – 2014 годах [Текст] / Т. А. Семененко, Е. Б. Ежлова, А. В. Ноздрачева // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2015. - № 6 (85). – С.16-22.

134. **Семенов, В. М.** Молекулярно-генетическая диагностика парвовирусной инфекции [Текст] / В. М. Семенов, Т. И. Дмитраченко, А. В. Редненко и др. // В сб.: Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Мат.73-ой научной сессии ВГМУ. Витебский ГМУ. – 2018. - С.115-118.
135. **Сергеева, А. В.** К вопросу об эпидемиологии и диагностике парвовирусной инфекции [Текст] / А. В. Сергеева, Н. Я. Сенягина, Н. В. Саперкин, отв.ред. А. А.Сукиасян // В сб.: Фундаментальные проблемы науки. Сб.ст. Межд.науч.-практ.конф. – 2015. – С.133-135.
136. **Сергеева, Е. В.** Саркоидоз или парвовирусная инфекция? Случай из практики [Текст] / Е. В. Сергеева, Т. В. Суздальцева // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. - №1(12). – С.68-71.
137. **Сергеева, Н. В.** Структура причин непривитости детей против кори, эпидемического паротита и краснухи [Текст] / Н. В. Сергеева, Э. В. Зимина // Сан.врач. – 2013. - № 6. – С.31-35.
138. **Скрябина, С. В.** Вспышка кори в Свердловской области в 2016 году [Текст] / С. В. Скрябина, С. А.Ковязина, С. В. Кузьмин и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2018. - № 2(99). – С.50-56.
139. **Смеликов, Я. А.** Клинико-эпидемиологическая характеристика кори у детей до 1 года [Текст] / Я. А. Смеликов // Вест.КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2012. - № 1. – С.84-87.
140. **Смеликов, Я. А.** Клинико-эпидемиологические особенности кори у детей старше 1 года [Текст] / Я. А. Смеликов, К. Т.Касымбекова, З. К. Джолбунова и др. // Вест.КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2013. - № 2. – С.84-87.
141. **Смеликов, Я. А.** Клинико-эпидемиологические особенности парвовирусной инфекции (В19) у детей [Текст] / Я. А. Смеликов, К. Т. Касымбекова, З. К. Джолбунова и др. // Вест. КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2014. - №4. – С.104-107.

142. **Смеликов, Я. А.** Парвовирусная (В 19) инфекция у детей на современном этапе (обзор) [Текст] / Я. А. Смеликов // Вест.КГМА им.И.К. Ахунбаева. – 2013. - №4-2. – С.20-24.
143. **Соболева, М. К.** Синдром врожденной краснухи – случай из практики [Текст] / М. К. Соболева, Г. В. Косушкина, Т. В. Зорькина и др. // Мать и дитя в Кузбассе. – 2016. - №1(64). – С.55-59.
144. **Соловьева, И. Л.** Вакцинация часто болеющих детей отечественной паротитно-коревой вакциной [Текст] / И. Л. Соловьева, Е. М. Лежень, А. И. Кусельман и др. // Ульяновский мед.-биол.журнал. – 2013. - № 2. – С.20-24.
145. **Соловьева, И. Л.** Вакцинопрофилактика кори и эпидемического паротита у детей в современных условиях [Текст] / И. Л. Соловьев, Е. А. Александрова, Е. М. Лежень и др. // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2013. - № 4. – С.47-53.
146. **Спиридонова, Л. А.** Вспышка парвовирусной инфекции в северо-западном федеральном округе России [Текст] / Л. А. Спиридонова, А. Ю. Антипова, И. Н. Лаврентьева и др. // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т.2, №3. – С.665–668.
147. Справочник MSD. Профессиональная версия. Инфекционная эритема. 2019 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.msmanuals.com/ru/>. – Загл.с экрана.
148. Средние величины и их использование в медицине: учебно-методическое пособие [Текст] / под ред. В. С. Лучкевича — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. — 44 с. <https://szgmu.ru/upload/files>. – Загл.с экрана.
149. **Сылка, О. И.** Напряженность иммунитета к вирусу кори у населения г. Ростова-на-Дону [Текст] / О. И. Сылка, Г. Г. Харсеева, И. А. Леонова // Журнал фонд.мед.и биол. – 2013. - № 1. – С.41-43.
150. **Таджиев, Б. М.** Клинико-патогенетические особенности течения кори у детей вакцинированных против кори и современные подходы к лечению

- [Текст] / Б. М. Таджиев, Х. Н. Ибрагимова, Д. Ю. Варисова и др. // В сб.: Инновации в медицине Мат. I Межд. науч.-практ. конф. – 2019. – С.83-88.
151. **Татаренцева, Э. В.** Особенности клинического течения кори у детей по данным детского инфекционного стационара Самарской городской больницы № 5 [Текст] / Э. В. Татаренцева, Е. С. Гасилина // В сб.: Актуальные проблемы дополнительного профессионального образования и здравоохранения Мат. межрег. науч.-практ. конф. посв. 30-летию Ин-та последипл. образ. Самарского ГМУ. – 2013. – С.391-393.
152. **Тимченко, В. Н.** Актуальные проблемы коревой инфекции [Текст] / В. Н. Тимченко, Т. А. Каплина, О. В. Булина и др. // Педиатр. – 2017. – Т.8, № 3. – С.120–129.
153. **Тимченко, В. Н.** Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения рекомбинантного интерферона альфа-2b в терапии детей, больных корью [Текст] / В. Н. Тимченко, Н. М. Калинина, Е. Б. Павлова и др. // Журнал инфектологии. – 2016. – Т.8, № 3. – С.46-52.
154. **Тимченко, В. Н.** Клинико-эпидемиологическая эволюция и современная терапия кори у детей [Текст] / В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова, О. В. Булина и др. // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 39-46.
155. **Тимченко, В. Н.** Корь у детей в современных условиях [Текст] / В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова, О. О. Федючек и др. // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9, № 6. — С.12.
156. **Тимченко, В. Н.** Корь у детей раннего возраста [Текст] / В. Н. Тимченко, Т. М. Чернова, О. В. Булина и др. // Детские инфекции. – 2015. - №2. – С.52-58.
157. **Титова, Л. В.** Динамика заболеваемости корью и краснухой в Архангельской области на этапе их ликвидации [Текст] / Л. В. Титова, Н. Л. Рогушина, О. В. Самодова и др. // EpiNorth. – 2011. - № 1. – С.10-17.
158. **Тихонова, Н. Т.** Причины роста заболеваемости корью в России в период элиминации инфекции [Текст] / Н. Т. Тихонова, О. В. Цвиркун, А.

- Г. Герасимова и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. - Т.92, № 1. – С.9-14.
159. **Тихонова, Н. Т.** Состояние специфического иммунитета к вирусам кори и краснухи у новорожденных и их матерей [Текст] / Н. Т. Тихонова, О. В. Цвиркун, А. Г. Герасимова и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. - № 6(97).
160. **Топтыгина, А. П.** Влияние особенностей популяционного иммунитета на структуру заболеваемости корью и краснухой [Текст] / А. П. Топтыгина, М. А. Смердов, М. А. Наумова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т.8, № 3. – С.341–348.
161. **Топтыгина, А. П.** Особенности специфического гуморального иммунного ответа против вируса кори [Текст] / А. П. Топтыгина, Т. А. Мамаева, В. А. Алешкин // Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т.3, № 3. - С.243–250. Оригинальные статьи ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва.
162. **Топтыгина, А. П.** Особенности специфического гуморального иммунного ответа против вируса кори [Текст] / А. П. Топтыгина, В. А. Мамаева, В. А. Алешкин // Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т.3, № 3. – С.243–250.
163. **Топтыгина, А. П.** Прогнозирование специфического гуморального иммунного ответа на основании исходных параметров иммунного статуса детей, привитых против кори, краснухи и эпидемического паротита [Текст] / А. П. Топтыгина, В. В. Азиатцева, И. А. Савкин и др. // Иммунология. – 2015. - Т.36, № 1. – С.22-30.
164. **Топтыгина, А. П.** Продукция цитокинов у интактных детей и привитых вакциной "Приорикс" в ответ на стимуляцию антигенами вирусов кори и краснухи [Текст] / А. П. Топтыгина, В. А. Алешкин // Иммунология. – 2011. – Т.32, № 4. – С.200-205.
165. **Топтыгина, А. П.** Регуляция иммунного ответа у детей, привитых против кори, краснухи и эпидемического паротита [Текст] / А. П.

- Топтыгина, Е. Л. Семикина, В. А. Алешкин // Иммунология. – 2012. – Т.33, № 4. – С.177-180.
166. **Топтыгина, А. П.** Формирование и поддержание специфического клеточного иммунного ответа на вакцинацию Приорикс [Текст] / А. П. Топтыгина, Е. Л. Семкина, В. А. Алешкин // Иммунология. – 2013. - № 5. – С.257-261.
167. **Топтыгина, А. П.** Экспрессия рецепторов к вирусу кори cd46 и cd150 на лимфоцитах периферической крови детей, привитых Приорикс [Текст] / А. П. Топтыгина, Е. Л. Семкина, В. А. Алешкин // Рос.иммун.журнал. – 2011. – Т.5(14), № 1. – С.34
168. **Учайкин, В. Ф.** Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее [Текст] / В. Ф. Учайкин, О. В. Шамшева. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 400 с.
169. **Учайкин, В. Ф.** Детские инфекционные болезни [Текст]: учебник / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, О. В. Шамшева. - М.: ГЭОТАР-Медка, 2011. - 688 с.
170. **Учайкин, В. Ф.** Руководство по инфекционным болезням у детей [Текст] / В. Ф. Учайкин. —М.: ГЭОТАР-МЕД. — 2004. — 824 с.
171. **Учайкин, В. Ф.** Руководство по клинической иммунологии [Текст] / В. Ф. Учайкин, О. В. Шамшева. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2006. — 592 с.
172. **Фролов, А. Ф.** Применение нового украинского препарата «Амизон» в педиатрической практике [Текст] / А. Ф. Фролов, В. М. Фролов, И. В. Лоскутова и др. // Перитологія та педіатрія. – 2014. – № 3. – С. 61–63.
173. **Хамитова, И. В.** Алгоритм лабораторной диагностики парвовирусной инфекции в группах риска [Текст] / И. В. Хамитова, И. Н. Лаврентьева, А. В. Семёнов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т.67, №2. – С.115-122.
174. **Хамитова, И. В.** Выявление маркеров парвовирусной инфекции у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [Текст] / И. В. Хаимтова, А. Ю. Антипова, М. Ю. Аверьянова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2017. - №S. – С.309.

175. **Хамитова, И. В.** Выявление маркеров парвовирусной инфекции у детей при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [Текст] / И. В. Хамитова, М. Ю. Аверьянова, А. Ю. Антипова и др. // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т.7, №1. – С.332-333.
176. **Хамитова, И. В.** Мониторирование парвовирусной инфекции у пациентов детского и подросткового возраста после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АЛЛО-ТГСК) [Текст] / И. В. Хамитова, И. Н. Лаврентьева, А. Ю. Антипова и др. // В сб.: Молекулярная диагностика 2017. Сб.тр. IX Всерос. науч.-практ. конф. с межд. участием. – 2017. – С.268-269.
177. **Харит, С. М.** Результаты исследования уровней специфических антител на сочетанное введение вакцин против гриппа, кори, краснухи и паротита и АДС-М у детей с хроническими соматическими заболеваниями [Текст] / С. М. Харит, А. А. Рулева, О. В. Голева и др. // Детские инфекции. – 2014. – Т.13, № 3. – С.29-35.
178. **Харченко, Г. А.** Клинико-эпидемиологические особенности кори у детей астраханской области [Текст] / Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова // Детские инфекции. – 2019. – Т.18, № 3(68). – С.31-36.
179. **Хохлова, Е. Н.** Заболеваемость корью в Курской области [Текст] / Е. Н. Хохлова, М. М. Бернштейн, Т. В. Гришкакова и др. // Актуальные вопросы инф. пат. и вакцинопрофилактики: мат. XIII конгресса детских инфекционистов России 11—13 декабря 2014 г. — 2014. — С.71—72.
180. **Царев, С. В.** Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние [Текст] / С. В. Царев // РМЖ Мед. обозрение. – 2016. - №12. – С.800-803.
181. **Цвиркун, О. В.** Эпидемический процесс кори в разные периоды ее вакцинопрофилактики [Текст] / О. В. Цвиркун, Н. Т. Тихонова, Г. В. Ющенко и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2015. - № 2(81). – С.80-87.

182. **Чебалина, Е. А.** Краснуха у беременных: риск, диагностика, тактика ведения [Текст] / Е. А. Чебалина, Е. Э.Баун, С. А. Пшеничная и др. // Клиническая инфектология и паразитология. – 2014. - № 1(8). – С.123-129.
183. **Чернова, Т. М.** Парвовирус В19 как причина кардита в сочетании с миоцитом [Текст] / Т. М. Чернова, М. Ф. Дубко // Мед.совет. – 2018.- №2. – С.190-193.
184. **Чернова, Т. М.** Парвовирусная В19 инфекция [Текст]: лекция / Т. М. Чернова, В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова и др. // Детские инфекции. – 2022. – Т.21, №3(80). – С.39-46.
185. **Черняева, Е. В.** Вакцинация против кори, паротита, гепатита В детей с онкологическими заболеваниями в анамнезе автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук [Текст] / Е. В. Черняева // Санкт-Петербургская ГМА последипл.обр. - Спб, 2009. – 216 с.
186. **Чистенко, Г. Н.** Парвовирусная инфекция [Текст] / Г. Н. Чистенко, А. М. Дроница, М. И. Бандацкая // Мир медицины. – 2015. – № 2. – С.4–6.
187. **Чыныева, Д. К.** Внутрибольничная корь [Текст] / Д. К. Чыныева, М. М. Баялиева, Г. А. Карамурзаева и др. // Вест.КГМА им.И.К. Ахунбаева. – 2015. - № 2. – С.116-119.
188. **Шарипова, Е. В.** Клинико-лабораторные особенности парвовирусной инфекции у детей [Текст] / Е. В. Шарипова, И. В. Бабаченко, А. Л. Мукомолова // Детские инфекции. – 2013. - №1. – С.5-7.
189. **Шарипова, Е. В.** Клинико-эпидемиологические особенности парвовирусной инфекции В19 у детей [Текст] / Е. В.Шарипова, И. В. Бабаченко // Педиатрия. – 2015. – Т.94, № 2. – С.82-86.
190. **Шелаева, Е. В.** Пренатальная диагностика и лечение анемического синдрома парвовирусной этиологии у плода [Текст] / Е. В. Шелаева, Н. Г. Павлова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. - № 3. – С.81-89.

191. **Шишко, Г. А.** Роль парвовирусной инфекции в перинатальной патологии [Текст] / Г. А. Шишко, М. А. Ермолович, Е. О. Самойлович и др. // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. - № 5(41). – С.95-102.
192. **Шмитько, А. Д.** В сб.: Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики инфекционных и онкологических заболеваний Сб.тр.пяти конф.молодых уч. 2019. С. 104-112. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: сборник трудов конференций молодых ученых, (2014–2018 гг., г. Москва) <https://search.rsl.ru/ru/record/01009986305>. – Загл.с экрана.
193. **Шмитько, А. Д.** Неонатальный иммунитет к вирусу кори [Текст] / А. Д. Шмитько // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: мат.ХІІІ конгр.дет.инфекц.России 11—13 декабря 2014 г. —2014. — С. 78.
194. **Щичкин, В. П.** Патогенетические значения цитокинов и перспективы цитокиновой (антицитокиновой) терапии [Текст] / В. П. Щичкин // Иммунология. – 1998. - №2. – С.9-13.
195. **Юнусова, З. Д.** Особенности проявления парвовирусной инфекции В19 у больных с миелодиспластическим синдромом [Текст] / З. Д. Юнусова // Вест.гемат. – 2022. – Т.18, №2. – С.96.
196. **Яковлев, А. А.** Водянка плода, ассоциированная с генерализованной парвовирусной инфекцией [Текст] / А. А. Яковлев // Мат.Всерос.науч. форума студ. с межд.уч.Студенческая наука. – 2019. – Т.2. – Спецвып. – С.725-726.
197. **Abdelrahman, D.** Prevalence and phylogenetic analysis of parvovirus (B19v) among blood donors with different nationalities residing in Qatar [Text] / D. W. Al-Sadeq, M. K. Smatti, E. S. Al-Absi et al. // Viruses. – 2021. – Т.13, №4.
198. Achonduh-atijegbe, O. A., Prevalence of malaria, typhoid, toxoplasmosis and rubella among febrile children in cameroon [Text] / O. A. Achonduh-

- Atijegbe, K. O. Mfuh, A. H. E. Mbang et al. // BMC Infectious Diseases. – 2016. – Т.16, № 1. – С.1-9.
199. **Adam, O.** Primary investigation of 31 infants with suspected congenital rubella syndrome in Sudan [Text] / O. Adam, A. E. Hussein, A. E. Egari et al. // Clinical Microbiology and Infection. – 2010. – Vol.16. – No.6. – P.676–682.
200. **Adamo, G.** Regional reports for the subnational monitoring of measles elimination in Italy and the identification of local barriers to the attainment of the elimination goal [Электронный ресурс]. – Режим доступа: PLoS ONE 13(10): e0205147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205147>. – P.1-15/ - Загл.с экрана.
201. **Albulescu, L.** Uncovering oxysterol-binding protein (OSBP) as a target of the anti-enteroviral compound TTP-8307 [Text] / L. Albulescu, C. M. Dorobantu, H. M. van der Schaar et al. // Antiviral Research. – 2017. – Vol.140. – P.37-44.
202. **Angela Bechini.** Progress in the elimination of measles and congenital rubella in Central Italy [Text] / A. Bechini, M. Levi, S. Boccalini et al. // Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2013. – Vol. 9, No3. – P.649–656.
203. **Arima, Yuzo.** Letter to the editor: Measles cases among fully vaccinated persons [Text] / Arimo Yuzo, O. Kazunori // Euro Surveill. – 2018. Vol.23(34). – P.180.
204. **Avramovich, E. M. D.** Measles Outbreak in a Highly Vaccinated Population [Text] / E. M. D. Avramovich, V. Indelbaum, M. Haber et al. // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2018. – Vol.67. - No.42. - P.1186-1188.
205. **Babigumira, J. B.** Health economics of rubella: a systematic review to assess the value of rubella vaccination [Text] / J. B. Babigumira, Ia. Morgan, A. Levin // BMC Public Health. – 2013. – Vol.13, № 1. - P.1-12.
206. **Baytanayev, O. A.** IS MEASLES VS COVID-19? [Text] / O. A. Baytanayev, A. T. Serikbayeva // Science and World. – 2020. - № 4-2(80). – P.68-70.

207. **Bichurina, M.** Measles and rubella in north-west region of russia at the stage of elimination [Text] / M. Bichurina, N. Zheleznova, E. Timofeeva // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т.8, № 4. – P.550.
208. **Bitnun, A.** Acute flaccid paralysis and enteroviral infections [Text] / A. Bitnun, E. A. Yeh // Current Infectious Disease Reports. – 2018. – Vol.20, № 9. – P.34.
209. **Blagova, O. V.** Results of personalized immunosuppressive therapy in patients with chronic virus-negative and parvovirus-positive lymphocytic myocarditis [Text] / O. V. Blagova, A. V. Nedostup, V. M. Novosadov et al. // European J.Heart Failure Supplements. – 2021. – Vol.23, № S2. – P.248.
210. **Bogusz, J.** Measles in Poland in 2016 [Text] / J. Bogusz, I. Paradowska-Stankiewicz // Przegl Epidemiol. – 2018. – Vol.72(3) – P.267-274. Epidemiological chronicle / Kronika epidemiologiczna.
211. **Braunova, A.** Clinical and laboratory characteristics of enteroviral meningitis in children, including QRT-PCR and sequencing analysis [Text] / A. Braunova, L. Krbkova, I. Capovova et al. //Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky. – 2019. – Vol.163, № 4. – P.355-361.
212. **Chen, M.** Rubella epidemic caused by genotype 1e rubella viruses in beijing, China, in 2007-2011 [Text] / M. Chen, D. Liu, F. Huang et al. // Virology J. – 2013. – Vol.10. – P.122.
213. **Chen, T. C.** Drug discovery in enter viral infections [Text] / T. C. Chen, S. R. Shih // Infectious Disorders - Drug Targets. – 2011. – Vol.11, № 3. – P.337-345.
214. **Chong, K. C.** Monitoring the age specificity of measles transmissions during 2009-2016 in Southern China [Text] / K. C. Chong, P. Hu, S. Lau et al. // PLoSONE. – 2018. – Vol.13(10). – P.1-13.
215. **Chu, J. J. H.** Recent advances on the role of host factors during non-poliovirus enteroviral infections [Text] / J. J. H. Chu, C. O. Owino // J. Biomed.Sc. – 2019. – Vol.26. - № 1. – P.47.

216. **Deka D.** Sero-epidemiology of porcine parvovirus, circovirus, and classical swine fever virus infections in India [Text] / D. Deka, N. N. Barman, N. Deka et al. // *Tropical Animal Health and Production*. – 2021. – Vol.53, №1. – P.1-12.
217. **Dutkiewicz, M.** Structure and function of rna elements present in enteroviral genomes [Text] / M. Dutkiewicz, A. Stachowiak, J. Ciesiołka // *Acta Biochim.Pol.* - 2016. – Vol.63, № 4. – P.623-630.
218. **Ereshchenko, A. A.** Outcome prediction of the measles vaccination in healthcare employees [Text] / A. A. Ereshchenko, O. A. Gusyakova, N. B. Migacheva et al. // *Med.Immunology (Russia)*. – 2023. – Vol.25, № 2. – P.367-376.
219. **Fard, M. B.** Parvovirus B19 affects thrombopoietin and il-11 gene expression in human bone marrow mesenchymal stem cells [Text] / M. B. Fard, A. Atashi, S. Amiri et al. // *Future Virology*. – 2021. – Vol.16, №8. – P.519-526.
220. **Fung, G.** Cytoplasmic translocation, aggregation, and cleavage of TDP-43 by enteroviral proteases modulate viral pathogenesis [Text] / G. Fung, J. Shi, H. Deng et al. // *Cell Death and Differentiation*. – 2015. – Vol.22, № 12. – P.2087-2097.
221. **Godefroy, R.** Measles outbreak in a French Roma community in the Provence-Alpes-Côte d’Azur region, France, May to July 2017 [Text] / R. Godefroy, P. Chaud, L. Ninove et al. // *Internat.J.Infectious Diseases*. – 2018. – Vol.76(2018). – P.97–101.
222. **He, H.** Vaccination in secondary school students expedites rubella control and prevents congenital rubella syndrome [Text] / H. He, R. Yan, X.Tang et al. // *BMC Infectious Diseases*. – 2016. – Vol.16, № 1. – P.1-6.
223. **Herini, E. S.** Hospital-based surveillance of congenital rubella syndrome in Indonesia [Text] / E. S. Herini, A. Gunadi, A.Triono et al. // *J.Pediatrics*. – 2017. – Vol.176, № 3. – P.387-393.

224. **Hod, T.** Does parvovirus infection have a role in systemic lupus erythematosus? [Text] / T. Hod, G. Zandman-goddard, P. Langevitz et al. / Immunologic Research. – 2017. – Vol.65, №2. – P.447-453.
225. **Hussein, S. A.** Molecular detection of human parvovirus B19 in β -thalassemia patients at thi-qar province Iraq [Text] / S. A. Hussein, B. J. Hamad // Natural Volatiles and Essential Oils. – 2021. – Vol.8, №4. – P.1895-1909.
226. **Hutchins, S. S.** Evaluation of an Early Two-Dose Measles Vaccination Schedule [Text] / S. S. Hutchins, A. Dezayas, K. L. Blond et al // Am J Epidemiol. – 2001. – Vol.154, No.11. – P.1064-1071.
227. **Hyöty, H.** Developing a vaccine for type 1 diabetes through targeting enteroviral infections [Text] / H. Hyöty, M. Knip // Expert Review of Vaccines. – 2014. – Vol.13, № 8. – P.989-999.
228. **Jager, M. C.** Prevalence and pathology of equine parvovirus-hepatitis in racehorses from new york racetracks [Text] / M. C. Jager, J. E. Tomlinson, C. E. Henry et al. // Virology J. – 2022. – Vol.19, №1. – P.1-9.
229. **Jain, S.** Enteroviral encephalitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment advances [Text] / S. Jain, B. Patel, G. C. Bhatt // Pathogens and Global Health. – 2014. – Vol.108, № 5. – P.216-222.
230. **James, L.** Measles 50 Years After Use of Measles Vaccine [Text] / L. James, B. S. N. Goodson, J. F. Seward // Infect Dis Clin. – 2015. – Vol.29. – P.725–743.
231. **Javanmard, D.** Human parvovirus B19 and parvovirus 4 among iranian patients with hemophilia [Text] / D. Javanmard, H. Ghaffari, A. Tavakoli et al. // Blood Research. – 2017. – Vol.52, №4. – P.311-315.
232. **Jong, E. P.** Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management [Text] / E. P. Jong, F. J. Walther, A. C. M. Kroes et al. // Prenat Diagn. – 2011. – Vol.31. – P.419–425.
233. **Kadjo, H. A.** Epidemiology of rubella infection and genotyping of rubella virus in cote d’ivoire, 2012-2016 [Text] / H. A. Kadjo, M. Adagba, O. Abdoulaye // J.Med.Virology. – 2018. – Vol.90, № 11. – P.1687-1694.

234. **Kazuki, Sh.** An investigation of a measles outbreak in Japan and Taiwan, China, March–May 2018 [Text] / Sh. Kazuki, R. Kinoshita, K. Yoshii et al. // WPSAR. – 2018. – Vol.9, No 3. – P.25-31.
235. **Kennedy, R. B.** Genome-wide snp associations with rubella-specific cytokine responses in measles-mumps-rubella vaccine recipients [Text] / R. B. Kennedy, I. G. Ovsyannikova, Ia. H. Haralambieva et al. // Immunogenetics. – 2014. – Vol.66, № 7. – P.493-499.
236. **Khamitova, I. V.** Detection of parvovirus infection markers in risk groups [Text] / I. V. Khamitova, A. Y. Antipova, M. Y. Averyanova et al. // Инфекция и иммунитет. – 2018. - Т.8, №4. – С.566.
237. **Khan, J.** Is alcoholic pancreatitis associated with enteroviral infection? [Text] / J. Khan, I. Nordback, H. Seppänen et al. // World J.Gastroenterology. – 2013. – Vol.19, № 24. – P.3819-3823.
238. **Kinoshita, R.** Measles control in a measles-eliminated country, Japan. [Text] / R. Kinoshita, K. Shimizu, H. Nishiura // Travel Medicine and Infectious Disease. – 2018. – 08.006.
239. **Kutischeva, I. A.** Enteroviral meningitis in children [Text] / I. A. Kutischeva, G. P. Martynova, O. A. Gura et al. // В кн. JAPAN-RUSSIA G-MEDEX PROJECT: International symposium on educational and scientific development. Program and abstract book. – 2016. – P.19.
240. **Kuyate, M. Ju.** Couverture et acceptabilité de la vaccination contre rougeole à conakry en 2021. [Text] / M. Ju. Kuyate // Труд и социальные отношения. – 2022. – Т.33, № 2. – С.42-50.
241. **Lamont, R.** Parvovirus B19 infection in human pregnancy [Text] / R. Lamont, J. Sobel, E. Vaisbuch et al. // BJOG. – 2011. – Vol.118. P.175-186.
242. **Lavrentieva, I. N.** A herd immunity to rubella virus in selected geographical regions [Text] / I. N. Lavrentieva, M. A. Bichurina, A. Yu. Antipova et al. // Russian J.Infection and Immunity. – 2022. – Т.12, №5. – P. 902-908.

243. **Lavrentieva, I. N.** Parvovirus infection: dissemination, medical-social significance [Text] / I. N. Lavrentieva, A. Y. Antipova, I. V. Khamitova et al. // *Инфекция и иммунитет*. – 2018. - Т.8, №4. – P.572.
244. **Leclerc, F.** Procalcitonin as a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in critically ill children [Text] / F. Leclerc, R. Cremer, O. Noiset // *Pediatr Crit Care Med*. – 2003. – Vol.4. – P.264-266.
245. **Lengyel, G.** Screening of more than 2000 Hungarian healthcare workers' anti-measles antibody level: results and possible population-level consequences [Text] / G. Lengyel, A. Marossy, N. Anosi et al. / *Epidem.Infection*. – 2018. – Vol.e7. – P.1–5.
246. **Ma, R.** A measles outbreak in a middle school with high vaccination coverage and evidence of prior immunity among cases, Beijing, P.R. China. [Text] / R. Ma, L. Lu, J. Zhangzhu et al. // *Vaccine*. – 2016. – Vol.10. – P1016.
247. **Mawson, A. R.** Rubella virus infection, the congenital rubella syndrome, and the link to autism [Text] / A. R. Mawson, A. M. Croft // *Internat.J.Envir.Res.Public Health*. – 2019. – Vol.16, № 19. – P.3543.
248. **Mazaba, M. L.** Epidemiology of acute rubella infection in zambia during the pre-vaccination period (2005–2016) as a baseline for monitoring rubella epidemiology in the post-rubella vaccine introduction era [Text] / M. L. Masaba, S. Siziya, M. Monze et al. // *BMC Infectious Diseases*. – 2020. – Vol.20, № 1. – P.1-7.
249. **Michael, J.** Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality [Text] / J. Michael, C. Mina, E. Jessica et al. // *Grenfell*. – 2015. – Vol.348. – P.694-699.
250. **Nathanson, N.** *Viral Pathogenesis and Immunity* [Text] / N. Nathanson. – N. Y.: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. – 220 p.
251. **Nikolenko, O. Yu.** Methods of laboratory diagnostics of rubella in pregnant women, fetus and newborns [Text] / O. Yu. Nikolenko, Yu. A. Lygina, N. V. Zhadinsky et al. // *Archives Clin.Exper.Med*. – 2019. – Vol.28, № 3. – P.272-275.

252. **Pankova, A.** Parvovirus infection under the mask of an allergy: a case report [Text] / A. Pankova, L. Namazova-Baranova, V. Kalugina et al. // *Rus.Ped.J.* – 2021. – Vol.2, №3. – P.20.
253. **Petrova, V. N.** Russell, Incomplete genetic reconstitution of B cell pools contributes to prolonged immunosuppression after measles [Text] / V. N. Petrova, B. Sawatsky, A. X. Han et al // *Sci. Immunol.* – 2019. – Vol.4. – P.25.
254. **Rasti, M.** Three cases of mumps virus and enterovirus coinfection in children with enteroviral meningitis [Text] / M. Rasti, M. Makvandi, N. Neisi et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol.95, № 49. – P.e5610.
255. **Riabokon, Y. Y.** Clinical description of measles complications in adults in connection with changes in the functional state of the autonomic nervous system [Text] / Y. Y. Riabokon, S. O. Bilokobyla, O. V. Riabokon // *Патологія.* – 2019. – Vol.16, №3(47). – P.339-344.
256. **Riabokon, Y. Y.** Current course of measles in adults (a literature review) [Text] / Y. Y. Riabokon, S. O. Bilokobyla, O. V. Riabokon // *Запорожский мед. Журн.* – 2019. – Vol.21, № 5(116). – P.697-701.
257. **Riley, L. W.** *Molecular Epidemiology of Infectious Diseases* [Text] / L. W. Riley. – Washington: ASM Press, 2004. – 348 p.;
258. **Rivailler, P.** Genetic diversity of currently circulating rubella viruses: a need to define more precise viral groups [Text] / P. Rivailler, E. Abernathy, J. Icenogle // *J.Gen.Virology.* – 2017. – Vol.98, № 3. – P.396-404.
259. **Roediger, B.** An atypical parvovirus drives chronic tubulointerstitial nephropathy and kidney fibrosis [Text] / B. Roediger, Q. Lee, S. Tikoo et al. // *Cell.* – 2018. – Vol.175, №2. – P.530-543.e24.
260. **Rui, Ma.** A measles outbreak in a middle school with high vaccination coverage and evidence of prior immunity among cases, Beijing, P.R. China. [Text] / Ma. Rui, Lu. Li, J. Zhangzhu et al. // *Vaccine.* – 2016. – Vol.11. – P.1006.

261. **Schulz, R.** Phenylthiomethyl ketone-based fragments show selective and irreversible inhibition of enteroviral 3c proteases [Text] / R. Schulz, D. Becker, F. Gottschalk et al. // J.Med.Chem. – 2018. – Vol.61, №3. – P.1218-1230.
262. **Shaheen, N.** Enteroviral encephalitis in a child with cns relapse of burkitt leukemia treated with rituximab [Text] / N. Shaheen, F. Mussai // J.Ped.Hemat.Oncol. – 2019. – Vol.41, №1. – P.E27-E29.
263. **Sharland, M.** Manual of Childhood infections [Text] / M. Sharland. - Fourth edition. – Oxford: Oxford university, 2016. – 1093 p.
264. **Shumpei, W.** New Insights into Measles Virus Brain Infections [Text] / W. Shumpei, Y. Shirogane, Y. Sato et al // Trends in Microbiology. – 2016. – Vol.20, No.10. –P. 1-10.
265. **Simões, A. S.** Acalculous acute cholecystitis during the course of an enteroviral infection [Text] / A. S. Simoes, A. Marinhos, P. Coelho et al. // BMJ Case Reports. – 2019. – Vol.12, - № 4. – P.e228-306.
266. **Slade, C. A.** Fatal enteroviral encephalitis in a patient with common variable immunodeficiency harbouring a novel mutation in nfkb2 [Text] / C. A. Slade, T. B. Giang, S. Megaloudis et al. // J.Clin.Immun. – 2019. – Vol.30. – P.324-335.
267. **Soltani, S.** A literature review on the parvovirus B19 infection in sickle cell anemia and β -thalassemia patients [Text] / S. Soltani, A. Zakeri, A. Tabibzadeh // Tropical Med.Health. – 2020. – Vol.48, №1. – P.1-8.
268. **Steffen, C. J.** Hemophagocytic lymphohistiocytosis and thrombotic microangiopathy after parvovirus B19 infection and renal transplantation: a case report [Text] / C. J. Steffen, N. Koch, K. U. Eckardt et al. // BMC Nephrology. – 2021. – Vol.22, №1. – P.1-6.
269. **Stoiljkovic, V. D.** Rise in 2017-2018 measles morbidity in Serbia and northwest Russia [Text] / V. D. Stoiljkovic, M. A. Bichurina, I. N. Lavrentieva et al. // Rus.J.Infection Immun. – 2020. – Vol.10, № 4. – P.729-734.
270. **Toczyłowski, K.** Enteroviral meningitis reduces csf concentration of $\alpha\beta 42$, but does not affect markers of parenchymal damage [Text] / K. Toczyłowski,

- A. Sulik, M. Wojtkowska // J.Clin.Microbiology & Infectious Diseases. – 2019. – Vol.38, №8. – P.1443-1447.
271. **Todorov, N.** Reemergence of measles in Bulgaria: a large outbreak in Plovdiv, 2010 [Text] / N. Todorov, M. V. Stoycheva, A. I. Petrov et al. // Braz J Infect Dis. – 2011. – Vol.15(6). – P.613-616.
272. **Wang, Z.** Difficulties in eliminating measles and controlling rubella and mumps: a cross-sectional study of a first measles and rubella vaccination and a second measles, mumps, and rubella vaccination [Text] / Z. Wang, R. Yan, H. He et al. // PLoS ONE. – 2014. – Vol.9, №2. – P.e89361.
273. **Wildenbeest, J. G.** Pleconaril revisited: clinical course of chronic enteroviral meningoencephalitis after treatment correlates with in vitro susceptibility [Text] / J. G. Wildenbeest, T. W. Kuijpers, P. J. Van Den Broek et al. // Antiviral Therapy. – 2012. – Vol.17, № 3. – P.459-466.
274. **Woudenberg, T.** The tip of the iceberg: incompleteness of measles reporting during a large outbreak in The Netherlands in 2013–2014. [Text] / T. Woudenberg, F. Woonink, J. Kerkhof et al. // Epidemiology and Infection. – 2019. – Vol.147. – P.e23.
275. **Woyessa, A. B.** Rubella transmission and the risk of congenital rubella syndrome in Liberia: a need to introduce rubella-containing vaccine in the routine immunization program [Text] / A. B. Woyessa, M. S. Ali, T. K. Korkpor et al. // BMC Infectious Diseases. – 2019. – Vol.19, №1. – P.1-8.
276. **Wu, J.** The role of micrnas in enteroviral infections [Text] / J. Wu, H. Xu, L. Mao et al. // Braz.J.Infect.Diseases. – 2015. – Vol.19, №5. – P.510-516.
277. **Xue, Y. C.** Enteroviral infection: the forgotten link to amyotrophic lateral sclerosis? [Text] / Y. C. Xue, H. Luo, R. Feuer et al. // Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2018. – Vol.11. – P.63.
278. **Zykova, T. A.** The effect of parvovirus B19 infection on results of chemotherapy in patients with lymphoma [Text] / T. A. Zykova, O. I. Kit, I. B. Lysenko et al. // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Vol.8, №4. – P.596.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1



УТВЕРЖДАЮ
Главный врач Республиканской
клинической инфекционной больницы
г. Бишкек, заслуженный врач КР,
Аалиев Г.К.



2019 г.

Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы

1. Автор внедрения: Чечетова Светлана Владимировна.
2. Наименование научно-исследовательской работы: «Проблемы диагностики и лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.
3. Краткая аннотация: усовершенствование диагностики кореподобных заболеваний у детей и подростков с использованием ИФА методов для раннего выявления парвовирусной В-19 инфекции, а также определение иммунного статуса (клеточного и гуморального иммунитета) у больных корью.
4. Эффект от внедрения: усовершенствование методов диагностики с более точной этиологической расшифровкой, определением иммунологического статуса детей и подростков, больных кореподобными заболеваниями позволяет своевременно диагностировать заболевания, способствует проведению всех необходимых противозидемических мероприятий в ранние сроки, прогнозировать тяжесть болезни и возможные осложнения, дает возможность назначения рациональной терапии, что способствует уменьшению времени пребывания больных в стационаре и снижает риск неблагоприятного исхода.
5. Место и время внедрения: Республиканская клиническая инфекционная больница, г. Бишкек; с 12 декабря 2019 года.
6. Форма внедрения: обучение студентов медицинских ВУЗов Кыргызской Республики, клинических ординаторов, врачей-интернов, врачей инфекционных стационаров и ЦСМ.

Представитель организации, в которую внедрена разработка:
Узакбаева А.З., заместитель главного врача
РКИБ г. Бишкек, заслуженный врач КР

Представители организации, из которой исходит внедрение:
Джолбунова З.К., заведующая кафедрой детских
инфекционных болезней, КГМА им. И.К. Ахунбаева
д.м.н., профессор

12.12.2019г.

Приложение 2



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и лечебной
работе КГМА им. И.К. Ахунбаева
С.М.И. Доктор Маматов Н.Н.

2024г

Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы

1. Автор внедрения: Чечетова Светлана Владимировна.
2. Наименование научно-исследовательской работы: «Проблемы диагностики и лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 — педиатрия.
3. Краткая аннотация: полученные результаты исследования по этиологии, эпидемиологии, клинике, диагностике, лечению, профилактике кори и кореподобных экзантем внедрены в учебные программы обучения студентов 5-6-х курсов педиатрического факультета КГМА им. И.К. Ахунбаева.
4. Эффект от внедрения: улучшение качества обучения студентов, клинических ординаторов и интернов КГМА им. И.К. Ахунбаева, подготовка медицинских кадров.
5. Место и время внедрения: г.Бишкек, КГМА им. И.К. Ахунбаева, кафедра «Детских инфекционных болезней», с 04.03.2024г
6. Форма внедрения: результаты научно-исследовательской работы по теме докторской диссертации «Проблемы диагностики и лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков» внедрены в учебный процесс в виде обновленных тем практических занятий на 5-м курсе: «Корь у детей. Краснуха врожденная и приобретенная. Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. (4 аудиторных часа)»; «Парвовирусная инфекция В-19 у детей, клиника, диагностика, лечение. Дифференциальная диагностика с другими кореподобными заболеваниями у детей. (4 аудиторных часа)»; «Дифференциальная диагностика экзантем. (4 аудиторных часа)». А также обновлен материал лекций: «Корь, краснуха у детей. (2 аудиторных часа)». На 6-м курсе - «Особенности работы амбулаторного отделения, сортировка больных, показания к госпитализации и амбулаторному лечению. Тактика постановки предварительного диагноза ребенку с подозрением на инфекционную патологию. (6 аудиторных часов)».

А также результаты научно-исследовательской работы по теме докторской диссертации «Проблемы диагностики и лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков» использовались при составлении учебника «Детские инфекционные болезни» под грифом МОН КР (Бишкек, 2022), предназначенного для обучения студентов медицинских вузов, врачей-интернов и клинических ординаторов.

Представители организации, в которую внедрена разработка:

Заведующая отделом научно-инновационной
и клинической работы КГМА им. И.К. Ахунбаева,
к.м.н.

Представители организации, из которой исходит внедрение:

Заведующая кафедрой детских инфекционных болезней КГМА им.
И.К. Ахунбаева
д.м.н., профессор

Эксперт по научно-техническим инновациям
КГМА им. И.К. Ахунбаева

04.03.2024



Байтмишова А.К.

Подпись Байтмишовой А.К. заверяю

Зав. общим отделом

Джолбунова З.К.,

Алыбекова А.А.