

Медицинский университет «Астана»

УДК 616.915-06-07:005.591.1

На правах рукописи

ЖУЗЖАСАРОВА АЙГЕРИМ АЙМАХАНБЕТОВНА

**Оптимизация клинико–лабораторной диагностики осложненной формы
кори у детей**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный консультант
доктор медицинских наук, доцент
Д.А. Баетшева

Научный консультант
доктор медицинских наук, профессор
А.Р. Кушугулова

Зарубежный консультант
MD, PhD,
профессор
Д. Гринберг

Республика Казахстан
Астана, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ	8
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Течение кори на современном этапе	14
1.2 Клинические проявления, диагностика и осложнения кори у детей.....	19
1.3 Стандартное определение случая кори и эпидемиологический надзор.....	24
1.4 Лечение. Профилактика. Активная иммунизация и наблюдение.....	26
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Объект и предмет исследования.....	30
2.2 Методы исследования.....	32
2.3 Статистический анализ полученных данных.....	34
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	36
3.1 Эпидемиологическая характеристика кори.....	36
3.2 Молекулярно-генетическая характеристика вируса кори.....	40
3.2.1 Гендерная и возрастная характеристика кори у детей в Республике Казахстан.....	45
3.2.2 Показатель вакцинального статуса и заболеваемости корью в Республике Казахстан.....	46
3.2.3 Возрастная и гендерная характеристика заболевших детей корью по г. Нур-Султан.....	48
3.2.4 Вакцинальный статус детей пролечившихся в МГДБ №3 с диагнозом корь.....	50
3.2.5 Сравнительная характеристика течения кори у детей в зависимости от циркулировавших штаммов в г. Нур-Султан.....	51
3.2.6 Клинико-лабораторная характеристика кори у пациентов, госпитализированных в МГДБ №3.....	54
3.3 Особенности течения кори у детей с неблагоприятным преморбидным фоном	62
3.3.1 Общая и сравнительная характеристика преморбидного фона у пациентов с корью, госпитализированных в МГДБ №3, г. Нур-Султан.....	62
3.3.2 Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика кори у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном госпитализированных в МГДБ №3, г. Нур-Султан	66
3.4 Осложненное течение кори у пациентов пролечившихся в МГДБ №3.....	67
3.4.1 Клинические проявления коревой инфекции с вовлечением в инфекционный процесс нижних отделов дыхательных путей у пациентов пролечившихся в МГДБ №3, г. Нур-Султан.....	67

3.4.2 Клинические проявления коревой инфекции с вовлечением в инфекционный процесс сердечно-сосудистой системы у пациентов пролечившихся в МГДБ №3, г. Нур-Султан.....	81
3.4.3 Клинические проявления коревой инфекции с вовлечением в инфекционный процесс ЦНС у пациентов пролечившихся в МГДБ №3, г. Нур-Султан.....	88
3.4.4 Клинический случай подострого склерозирующего панэнцефалита...	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	107
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Акты внедрения	118
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Свидетельства об авторском праве	122
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Алгоритм ведения пациентов с осложненной формой кори у детей.....	125

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты: Рекомендации для врачей, проводящих медико-биологическое исследование с участием людей: принята в г. Хельсинки, 1964 г. (пересмотрена в Токио, 1975 г.; Венеции, 1983 г.; Гонконге, 1989 г.).

Государства-члены Совета Европы, прочие Государства и Европейское Сообщество. Конвенция о защите прав и достоинств человека в связи с применением достижений биологии и медицины: конвенция о правах человека и биомедицине: утв. 4 апреля 1997 года, №164.

Закон Республики Казахстан. Об охране здоровья граждан: принят 7 июля 2006 года, №170-III.

Кодекс Республики Казахстан. *О здоровье народа и системе здравоохранения*: принят 7 июля 2020 года №360 -VI

Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы: утв. Указом Президента Республики Казахстана 15 января 2016 года, №176.

Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020-2025 годы: утверждена Постановлением Правительства Республики Казахстан от от 26 декабря 2019 года № 982.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 21 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-304/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 22 декабря 2020 года № 21848 «Об утверждении положений о клинической базе, клинике организации образования в области здравоохранения, университетской больнице, базе резидентуры, интегрированном академическом медицинском центре и требований, предъявляемых к ним»

ГОСТ 15.101-98 (Межгосударственный стандарт). Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.12-93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

ГОСТ 7.1-84. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

BE	– Base Excese (избыток оснований)
DTI	– Diffusion tensor imaging (диффузионно-тензорная визуализация)
DWI	– Diffusion weighted imaging (диффузионно-взвешенные изображения)
FIO ₂	– Fraction of Inspired Oxygen (фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси)
GMRLN	– Global Measles and Rubella Laboratory Network (Глобальная сеть лабораторий по кори и краснухе)
H1N1	– Haemophilus influenzae тип b
IDSA	– Infectious disease social American (Американское общество по инфекционным болезням)
IgM	– иммуноглобулин M
IQR	– Interquartile Range (медианный и межквартильный размах)
MeV	– Measles virus (вирус кори)
MeaNS	– база данных по нуклеотидному надзору за корью
MF-NCR	– M and F genes' transcribed regions
MMR	– Measles, Mumps, and Rubella (корь, паротит, краснуха)
OR	– Odds ratio (отношения шансов)
PEEP	– Positive End Expiratory Pressure (положительное давление конца выдоха)
RuV	– вирус краснухи
SSPE	– Subacute sclerosing panencephalitis (Подострый склерозирующий панэнцефалит)
RubeNS	– база данных по нуклеотидному надзору за краснухой
АЛТ	– Аланинаминотрансфераза
АО	– акционерное общество
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БЭН	– белково-энергетическая недостаточность
ВМК	– вирусный миокардит
ГКП	– государственное коммунальное предприятие
ДИ	– доверительный интервал
ДС	– дыхательная система
ДЦП	– детский церебральный паралич
ДН	– дыхательная недостаточность
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗСН	– застойная сердечная недостаточность
ИДС	– иммунодефицитное состояние
ИСП	– инструмент стратегического планирования
ИФА	– иммуноферментный анализ
НЦОЗ	– Национальный центр общественного здравоохранения
МГДБ №3	– многопрофильная городская детская больница №3

МэВ	– мегаэлектронвольт
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
РНК	– рибонуклеиновая кислота
ВК	– вирус кори
КООЗ МЗ РК	– Комитет охраны общественного здоровья Министерства здравоохранения Республики Казахстан
КП	– клинический протокол
КТ	– компьютерная томография
ККП	– вакцина корь, краснуха, паротит
КФК МВ	– креатинфосфокиназа-МВ
КЩС	– кислотно-щелочное состояние
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МВР	– myelinbasicprotein (основной белок миелина)
МГДБ	– Многопрофильная городская детская больница
МОН РК	– Министерство образования и науки Республики Казахстан
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НАО МУА	– некоммерческое акционерное общество Медицинский университет Астана
НСГ	– нейросонография
ОИТ	– отделение интенсивной терапии
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ОТ-ПЦР	– обратная транскриптазно-полимеразная цепная реакция
ПК	– прогностический коэффициент
ПКТ	– прокальцитонин
ПКВ	– пневмококковая конъюгированная вакцина
ПЦР	– полимеразно-цепная реакция
ПСПЭ	– подострый склерозирующий панэнцефалит
ППЦНС	– перинатальные поражения центральной нервной системы
ККП	– вакцина корь, краснуха, паротит
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РК	– Республика Казахстан
РОГК	– рентгенография органов грудной клетки
СМП	– скорая медицинская помощь
СН	– сердечная недостаточность
СНГ	– Содружество Независимых Государств
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
ССС	– сердечно-сосудистая система
ПСПЭ	– подострый склерозирующий панэнцефалит
СРБ	– С-реактивный белок
США	– Соединенные штаты Америки
ЦМВИ	– цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	– центральная нервная система
ЦСЖ	– цереброспинальная жидкость
ШКГ	– шкала комы Глазго

ЭМБ	– эндомиокардиальная биопсия
ЭХОКГ	– эхокардиография
ЭЭГ	– электроэнцефалограмма

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Проблема элиминации кори на современном этапе остается одной из основных вопросов здравоохранения, несмотря на значительный успех в снижении заболеваемости и смертности, благодаря вакцинопрофилактике. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поставила задачу снижения смертности от кори на 95%, а заболеваемостью на 90% по сравнению с уровнями, которые наблюдались до начала программы вакцинации против кори [1]. Во всем мире периодически регистрируется повышение заболеваемости корью, принимающая характер эпидемических вспышек.

Плановая вакцинопрофилактика кори, проводимая в РК с 1967 г., способствовала стойкому снижению заболеваемости более чем в 150 раз [2]. Мониторинг заболеваемости корью за последние 18 лет в Республике Казахстан показал, что проводимая в течение нескольких лет, вакцинация обеспечивала стойкое снижение заболеваемости в стране с регистрацией лишь единичных случаев (статистические данные «Агентства по защите прав потребителей»). Однако, Вместе с тем, несмотря на такие достижения, каждые 6-7 лет отмечаются периодические вспышки кори, которые наблюдались в 1993, 1998 и 2005 годах, что, возможно, было обусловлено накоплением неиммунной прослойки населения. По статистическим данным «Агентства по защите прав потребителей», начиная с октября 2013 года в республике вновь регистрируется подъем заболеваемости корью. Так, за 4 месяца 2014 года показатель составил 0,82 на 100000 населения. Среди лиц, заболевших корью, в целом по республике преобладает взрослое население, составляя 63,18%, из них дети 36,81% [3].

Исследования показали, что имеются определенные проблемы в диагностике и в регистрации кори, которая приводит к недостоверной статистике по заболеваемости и распространенности заболевания. Что в свою очередь, это все влечет за собой ряд неадекватных лечебно-диагностических, противоэпидемических и профилактических мероприятий, так как может привести к гипо- или гипердиагностике.

По данным «Агентства по защите прав потребителя» МЗ РК, количество невакцинированных лиц в 2013 году выросло в 1,1 раза больше, в сравнении с 2012 годом. Основной причиной непривитости населения зачастую являются необоснованные медицинские отводы, зачастую необоснованных, из общего количества невакцинированных они составили в 2012 году – 68,2%, в 2013 году – 65,7%, за 4 месяца 2014 года - 47% [3, с. 4-29].

Вновь подъем заболеваемости корью в РК отмечается в 2018-2020 годы. Согласно статистическим данным, заболеваемость корью в РК за 2018 г. составил 3,15 на 100 тыс населения. Пик заболеваемости корью в стране пришелся на 2019 год, где показатель заболеваемости вырос в 22 раза и составил 71,97 на 100 тыс населения, и лишь 2020 году в мае месяце наметилась тенденция к снижению данного показателя в 4,2 раза - 17,21 на 100 тыс. населения. С учетом роста заболеваемости корью, в РК была запущена дополнительная программа

иммунизации населения вакциной ККП, которая проводилась с 1 апреля 2019 года. В программу вакцинации вошли дети, достигшие девятимесячного возраста, лица в возрасте до 30 лет с неизвестным статусом вакцинации, которые ранее не были вакцинированы и не болели корью, те, кто были привиты пять и более лет назад одной вакциной против кори в очагах инфекции, а также медицинские работники [4].

Цель исследования: изучить распространённость кори у детей в РК, а также усовершенствовать дифференциально-диагностические критерии осложненной формы кори у детей.

Задачи исследования:

1. Изучить распространённость и заболеваемость корью в РК среди детей и определить генотипы циркулирующих штаммов вируса в 2018-2019 годах.
2. Анализировать возрастную структуру, гендерную характеристику, прививочный статус и клиническое течение кори на современном этапе.
2. Исследовать особенности течения кори у детей с неблагоприятным преморбидным фоном и разработать алгоритм ведения пациентов.
3. Выявить предикторы осложненного течения и летального исхода при кори у детей.

Объект исследования. Пациенты в возрасте от 1 месяца до 18 лет с клиническим диагнозом «Корь». Набор пациентов, включенных в исследование, произведено в отделении реанимации и интенсивной терапии, в инфекционном отделении №1 и №2 ГККП Многопрофильной городской детской больницы №3 (МГДБ №3) акимата г. Нур-Султан.

Предмет исследования. Прививочный статус вакциной ККП (корь, краснуха, паротит), клинические проявления кори; лабораторные исследования: общий анализ крови: гемоглобин, лейкоциты, нейтрофилы, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), биохимический анализ крови: С-реактивный белок, кровь на прокальцитонин, коагулограмма, газовый состав крови, ЛДГ, тропонин, МВ-КФК, инструментальные методы исследования: ЭхоКГ, ЭКГ, РОГК, генотипирование для выявления штаммов кори.

Дизайн исследования: Поперечное одномоментное исследование

Методы исследования:

Клинические исследования проводились согласно клиническому протоколу МЗ РК «Корь у детей» от «9» июня 2016 года Протокол № 4; «Пневмония у детей» от «5» октября 2017 года Протокол №29; «Миокардиты у детей» от «23» июня 2016 года Протокол №5.

1. Клинические: жалобы, анамнез, данные объективного метода исследования больных, находящихся на стационарном лечении в МГДБ №3.
2. Показатели лабораторных исследований: общий анализ крови и биохимические исследования крови, общий анализ мочи, копрограмма.
3. Газовый состав крови
4. ИФА: для выявления вирусоспецифических АТ IgM и IgG

5. Рентгенография органов грудной клетки (с целью выявления пневмонии);
6. ЭКГ, ЭхоКГ, НСГ.
7. Консультация кардиолога, невропатолога.
8. Молекулярно-генетическое исследование вирусов кори.
9. Гистологическое исследование аутопсихических материалов

Научная новизна результатов исследования:

1. Впервые определена регистрация новых генетических линий генотипов вируса кори D8, B3 («MVs/Frankfurt Main.DEU/17.11/[D8]», «MVs/Osaka.JPN/29.15/[D8]», «MVs/Gir Somnath.IND/42.16/[D8]» и «MVs/Dublin.IRL/8.6/[B3]», «MVs/Kabul.AFG/20.14/[B3]») и ее территориальное распределение в РК.

2. Циркуляция штамма B3 в г. Нур-Султан в период эпидемии кори в 2018-2019 годах характеризовалась высоким уровнем заболеваемости, агрессивностью течения и летальными исходами (0,5 на 100 тыс. населения), преимущественно у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном.

3. На основании многофакторного математического анализа систематизированы и определены факторы, способствующие реализации осложнений коревой инфекции у детей, а также выявлены предикторы летального исхода пациентов с отягощенным преморбидным фоном.

4. Впервые проведена системная, комплексная оценка клиники, лабораторно-инструментальных и патоморфологических данных при осложненных формах коревой инфекции у детей.

Практическая значимость:

– высокие показатели заболеваемости корью в регионах РК, в том числе в г. Нур-Султан – 250,36, в Шымкенте – до 302,26, в Мангистауской – 210,7 и Туркестанской областях – 54,47 случаев на 100 000 населения свидетельствуют о необходимости вакцинации и ревакцинации населения во избежание повторных вспышек заболевания, с целью повышения настороженности и ранней постановке диагноза важно повысить грамотность медицинских работников и населения;

– клинико-лабораторные критерии диагностики тяжелых форм кори, определенные методом многофакторного математического анализа для пациентов с отягощенным преморбидным фоном, позволили разработать алгоритм для пациентов с осложненной формой кори, который даст возможность устранить пролонгацию инфекционного процесса, снизить лекарственную полипрагмазию и предотвратить летальные исходы;

– при оценке состояния детей с корью при наличии неблагоприятного преморбидного фона, отсутствии вакцинации и позднем поступлении в стационар, следует поддерживать широкий дифференциал клиники заболевания от конкурирующих и сопутствующих заболеваний, а также наряду с ведущим патологическим синдромом необходимо выявлять отягощающие факторы с их последующей коррекцией.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В период эпидемии кори в 2018-2019 гг. в РК выявлены генетические линии штаммов вируса «MVs/Frankfurt Main.DEU/17.11/[D8]», «MVs/Osaka.JPN/29.15/[D8]», «MVs/Gir Somnath.IND/42.16/[D8]», «MVs/Dublin.IRL/8.6/[B3]», «MVs/Kabul.AFG/20.14/[B3]».

2. В период заболеваемости корью с ноября 2018 г. по 30 декабря 2019г., зарегистрировано 13873 случаев, из них 72,6% дети. Причем большую половину составили пациенты в возрасте до 5 лет. У больных с неблагоприятным преморбидным фоном выявлено атипичное течение: удлинения катарального периода – 13,3%, отсутствие характерной коревой сыпи у 8,2%, развитие осложнений отмечалось в виде: пневмонии – 32,9%, миокардита – 5,7%, ОРДС – 5%, энцефалита – 1,3%, ПСПЭ – 1,3%, летальность составила - 15,8% в группе детей с отягощенным фоном.

3. Предикторами грозных осложнений при кори, приводящих к летальному исходу, являются наличие отягощенного фона и сопутствующей патологии: ЦМВИ, ИДС, ДЦП, злокачественное новообразование головного мозга в различных комбинациях, малый возраст, отсутствие вакцинации, позднее обращение.

Основные положения работы доложены и обсуждены в виде научных докладов:

1. Течение кори у детей с преморбидным фоном // Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний» (Алматы, 2019).

2. Течение кори у детей с преморбидным фоном // Республиканская научно-практическая конференция «Инфекционные болезни в практике врача» (Караганда, 2019).

3. Молекулярно-генетическая характеристика вируса кори в республике Казахстан за 2018 г. // Междисциплинарная научно-практическая конференция «№1 Club of young scientists and infectiologists» (Нур-Султан, 2020).

4. Эпидемиологическая характеристика кори в РК // Первый казахстанский конгресс «Инфекционные болезни в условиях глобализации: вызовы и решения» (Нур-Султан, 2020).

5. Российская научно-практическая онлайн конференция «Управляемые и другие социально-значимые инфекций: диагностика, лечение и профилактика». (Санкт-Петербург, 2021).

6. Эпидемиологическая характеристика кори и филогенетический анализ вируса, циркулировавшего в РК в 2018 году // Второй казахстанский конгресс «Инфекционные болезни в условиях глобализации: вызовы и решения» (Нур-Султан, 2021).

7. Течение кори на современном этапе у детей с неблагоприятным преморбидным фоном // I научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Хронические воспалительные процессы кожи. Междисциплинарные проблемы» (Нур-Султан, 2022).

8. Клинико-морфологическая характеристика кори у пациентов с летальным исходом МГДБ №3 г. Нур-Султан // Международная научно-практическая конференция «COVID – 19 и другие актуальные инфекций Центральной Азии» (Шымкент 2022).

9. На расширенном заседании кафедры детских инфекционных болезней (протокол №11 от 20 июня 2022 года).

Публикации по теме диссертации. По материалам исследования опубликовано в периодических изданиях 10 печатных работ, из них: 3 публикации в периодических изданиях Казахстана, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК; 2 статьи на английском языке в индексируемой информационной базе Thomson Reuters web of science и Scopus CiteScore с процентилем 2020=49, 2021=71 (Великобритания, Македония); 5 публикации в сборниках материалов конференции (Казахстан и Россия); подготовлено к изданию 1 учебное пособие. По работе исследования получено приглашение в Париж (Франция) в качестве докладчика на «2-ой Всемирный Конгресс по первичной медико-санитарной помощи и Саммите Medicare», который состоялся 07-09 ноября 2022 года.

Результаты работы апробированы и внедрены в практическое здравоохранение: «Алгоритм ведения пациентов с осложненной формой кори у детей» (Приложение В); Акт внедрения на базе ГККП МГДБ №3 акимата г. Нур-Султан от 25.06.2021 г. (Приложение А); Акт внедрения СП (стандартизированный пациент) «Корь». «Инфекционные экзантемы у детей. Корь, краснуха, ветряная оспа, скарлатина, менингококковая инфекция» №0000017 (20) от 29.08.2020г (Приложение А) внедрены в обучение для интернов и резидентов кафедры детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Астана»; 3 документа о регистрации на объект авторского свидетельства: 1. На тему диссертации «Оптимизация клинико-лабораторной диагностики осложненной формы кори у детей» №21753 г. от 16.11.2021 г.; 2. «Алгоритм введения пациентов с осложненной формой кори у детей» №23039 от 25.01.2022 г.; 3. СП (стандартизированный пациент) «Корь». «Инфекционные экзантемы у детей. Корь, краснуха, ветряная оспа, скарлатина, менингококковая инфекция» №23606 от 15.02.2022 г. (Приложения Б).

Вклад автора в проведение исследования. Во время выполнения исследовательской работы автором разработана методологическая структура диссертации (дизайн исследования, критерий включения и исключения), проведена статистическая обработка полученных результатов, подготовлены и опубликованы результаты исследования в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, а также доложены на научно-практических конференциях. Автор самостоятельно осуществлял скрининг и рекрутинг пациентов, сбор биоматериала, транспортировку анализов, выявление предикторов осложнения при кори, гистологическую обработку морфологической ткани, а также их описание и анализ.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 117 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, 4 разделов собственных исследований, где изложены материалы и методы, результаты исследования, сравнительная характеристика полученных данных двух групп, обсуждение собственных результатов, заключение и практические рекомендации. Список использованных источников представлен 181 источниками, из которых 12 – на русском, 169 – на зарубежном языках.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Течение кори на современном этапе

Корь – острая вирусная инфекция, характеризующаяся высокой контагиозностью и повсеместным распространением. Она является ведущей причиной заболеваемости и смертности среди детей раннего возраста во всем мире [5-10]. Примерно у 30% детей в возрасте до 5 лет данное заболевание характеризуется развитием осложнений, особенно у пациентов с нарушенным питанием и иммунодефицитными состояниями.

На современном этапе, несмотря на существование безопасной и эффективной вакцины, корь регистрируется во всех климатических поясах. Значительный процент осложнений и смертельных исходов при кори наносит странам высокий экономический и материальный ущерб. По мнению ученых [11], «корь практически является болезнью высокого распространения, избежать её удастся лишь тем лицам, которые своей жизненной обстановкой поставлены вне условий встречи с источником инфекции в течение всей своей жизни».

Первая живая аттенуированная противокоревая вакцина была зарегистрирована в 1963 году. Ранняя вакцина-кандидат, вакцинный штамм Эдмонстон В, была создана в следствии серийного пассирования штамма Эдмонстон на основе клеток почек человека, обезьяны и фибробластах куриного эмбриона, но оказалась недостаточно аттенуированной [12].

В настоящее время применяется второе, более ослабленное поколение противокоревых вакцин (штаммы Edmonston-Zagreb, Schwarz, AIK-C и Moraten), которая относится к линии Edmonston. Стоит отметить, что живые аттенуированные штаммы Shanghai-191, CAM-70 и Leningrad-16 были получены от предшественников WT, не связанных с Эдмонстоном [13, 14].

Все зарегистрированные на сегодняшний день вакцины против кори относятся к генотипу А. Последовательности штаммов вакцины не сильно различаются между собой: зафиксировано несколько консервативных нуклеотидных изменений между вакцинными и дикими штаммами, с наличием функциональных последствий этих различий [15, 16]. Кроме того, молекулярная основа ослабления до настоящего времени до конца не изучена. Но известно, что специфическая иммунопрофилактика вакциной против кори приводит к гуморальному и клеточному иммунному ответу, сходному с тем, который возникают при естественном заболевании, хотя титр антител, вырабатываемых после естественной инфекции, выше, чем их уровень после вакцинации [17].

Надо отметить, что с началом массовой вакцинации в 1960-х годах против кори отмечается значительное снижение роста заболеваемости. Кроме того, есть вероятность полной ликвидации заболевания за счет наличия эффективных живых вакцин, формирования пожизненного иммунитета после перенесенной инфекции, циркуляции в мире единого антигенного варианта вируса кори и отсутствия других, кроме человека, резервуаров вируса в природе, выраженных манифестностью клинических форм инфекции [18, 19].

Корь – потенциально элиминируемая инфекция, поскольку резервуаром является исключительно человек. На современном этапе для диагностики кори имеются тесты, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью, а специфическая профилактика проводится высокоэффективными и безопасными противокоревыми вакцинами.

По рекомендациям ВОЗ курс вакцинации состоит из двух доз, первая из которых вводится на первом году жизни. Для предотвращения цепочки передачи охват вакцинацией населения должен достигать не менее 90-95%, в следствие чего во многих странах вакцина против кори включена в национальный календарь прививок и находится в свободном доступе.

Известно, что к 9-12 месяцам младенцы теряют защитные материнские антитела, поэтому первую дозу вакцины ККП (от кори, краснухи и эпидемического паротита) вводят в период с 12 до 15 месяцев. Вторая доза ККП2 вводится не менее чем через четыре недели - в возрасте 15-18 месяцев, в более поздние сроки прививка допускается в странах с более низким уровнем передачи кори и высоким охватом вакциной ККП1 [12, р. 191-200]. Проведенные исследования доказывают, что около 95% вакцин после первой вакцинации вырабатывают достаточно антител для защиты от кори, уровень защиты которых возрастает до 99% после второй вакцинации [12, р. 191-200; 13, р. 16049-1-10649-5].

Но в случае возникновения эпидемии с высоким риском заражения, рекомендуется введение так называемой «нулевой дозы» (записанной как ККП1). При этом, учитывая ее более низкую иммуногенность и эффективность, чем у доз, вводимых в более позднем возрасте, ребенок допрививается двумя стандартными дозами в рекомендованном возрасте в соответствии с национальным календарем [13, р. 16049-1-10649-5].

Как показывает статистика, высокий эпидемиологический и иммунологический эффект вакцинации наблюдается с первых лет проведения массовой иммунопрофилактики, что отражается в резком снижении уровня заболеваемости и смертности [12, р. 191-210]

Тем не менее, учитывая рост количества невакцинированного населения периодически наблюдается эпидемический подъем заболеваемостью корью [20].

Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения в 2013 году от кори погибло около 145 700 человек, большая часть которых – дети в возрасте до 5 лет. 95% гибели детей данной возрастной группы приходится на страны Азии и Африки [21].

Глобальное бремя кори в 2015 г. превысило 9,7 миллионов случаев, из них 254 928 случаев было зарегистрировано в шести регионах ВОЗ. При этом, от данной инфекции погибло 134 200 (95% ДИ = 74 400–353 600) человек. 27 086 (88%) из этих случаев были зафиксированы в 4 странах: в Кыргызстане – 17 779 (58%), Боснии и Герцеговине – 4583 (15%), Германии – 2383 (8%) и Казахстане – 2,341 (8%) [22].

Эффективная система регулярного эпиднадзора занимает важное значение для мониторинга и документирования успехов, достигнутых в элиминации кори

[23], но многие страны полагаются на системы пассивного эпиднадзора, которые часто занижают данные. Часто заявления о медицинском страховании, в ассоциации врачей обязательного медицинского страхования, предоставляют альтернативный набор данных для оценки уровня амбулаторной заболеваемости и охвата вакцинацией [24, 25]. Для полной ликвидации кори, необходимо оценить и повысить качество эпиднадзора определив области, нуждающиеся в улучшении мониторинга случаев заболевания корью [26].

Даже разработанный ВОЗ в 2013 году инструмент стратегического планирования борьбы с корью (ИСП), анализирующий данные иммунизации и эпиднадзора на национальном уровне, также показывает занижение данных в странах, не связанных со вспышками [27].

Инструмент стратегического планирования (ИСП) также позволяет оценить смертность от кори на основе количества и возраста зарегистрированных случаев, охвата вакцинацией (ККП) и коэффициента летальности в конкретной стране [28, 29]. Так, коэффициент летальности в проведенных 102 известных исследованиях варьировал от 0% до 40, в среднем 16%, а ряд национальных репрезентативных исследований представил его как 1,0%. По приведенным показателям видно, что они широко варьировали в зависимости от географического и субнационального районов исследования, и обратно коррелировали с экономическим развитием: в развитых странах коэффициент летальности был определен на уровне приблизительно 0,05%, но среди детей в возрасте от 1 до 4 лет, в развивающихся странах он достиг 6% [28, р. 192-199]. К примеру, в 2014-2015 годах в регионах Африки, Восточного Средиземноморья и Европы отмечался подъем заболеваемости вследствие крупных вспышек кори. Тогда число зарегистрированных случаев составило 98 621 (100 на 1 млн) в Африканском регионе, 423 (0,6 на 1 млн.) – в регионах Америки, 21 335 (33 на 1 млн.) – в регионе Восточного Средиземноморья, 25 974 (31 на 1 млн.) – в Европейском регионе, 29 109 (17 на 1 млн.) – в регионах Юго-Восточной Азии и 65 176 (35 на 1 млн.) – в регионах западной части Тихого океана [29, р. 45-50]. В 2016 г. Америка также подтвердила элиминацию кори, показав возможность её исчезновения в странах с низким и средним уровнем дохода [30, 31].

В Республике Казахстан подъем заболеваемости корью во всех 16 регионах отмечался с начала 2015 года. С 1 января 2015 года по 30 января 2016 года было выявлено в общей сложности 2 679 предполагаемых случаев кори, в том числе: неподтвержденных случаев - 338, лабораторно подтвержденных случаев - 1 815 (включая 3 завозных случая) и эпидемиологически связанных случаев - 526. Таким образом, всего был зарегистрирован 2 341 случай заболевания корью. В тот период наибольшее число больных было зафиксировано в г. Нур-Султан (n=396, 15%), Восточно-Казахстанской области (n=333, 12%), Мангистауской области (n=292, 11%), Южно-Казахстанской области (n=269, 10%), в г. Алматы (n=150, 6%) и Алматинской области (n=127, 5%). С начала 2015 года в 10 регионах республики отмечалось увеличение передачи коревой инфекции, когда было зарегистрировано 220 случаев заболевания корью, в основном в г. Нур-Султан (n=81; 36,9%), Восточно-Казахстанской области (n=82; 37%),

Мангистауской (n=17; 8%) и Южно-Казахстанской областях (n=17; 8%). В феврале 2015 года в 16 регионах областными центрами было сообщено о 485 случаях заболевания корью. В целом уровень заболеваемости по республике составил 13,53 случая на 100 000 человек, достигнув пика в апреле 2015 г. - 515 зарегистрированными случаями. С августа отмечается снижение заболеваемости до 24 случаев, продолжающееся до декабря 2015 года. Согласно возрастной структуре, наиболее восприимчивыми к кори люди в возрасте 20-29 лет, которые составили 31% (n=719), взрослые в возрасте 30 лет и более наблюдались примерно с одинаковой частотой с детьми в возрасте до одного года и составили 26% (n=615) и 25% (n=576) соответственно, подростки и молодые люди в возрасте 15-19 лет занимали 13% (n=300). Здесь следует отметить, что наибольшая заболеваемость отмечалась среди лиц старше 14 лет (n=1634; 70%) [32].

Если до введения повсеместной вакцинации (1963) во всем мире от кори погибало от 2 до 3 миллионов человек в год [33], то на современном этапе ежегодно от кори умирают чуть более 100 тыс. человек. То есть, невзирая на наличие эффективной вакцины, данное заболевание остается одним из частых причин заболеваемости и смертности [34].

Как показывают исследования, осложнения после перенесенной инфекции способны развиться у каждого пятого больного, и риск их возникновения выше у детей до 5 лет и взрослых старше 20 лет [9, p. 156].

При этом надо отметить, что общие осложнения включают вторичные инфекции, связанные с иммуносупрессией, вызванной корью, диарею, кератоконъюнктивит (приводящий к слепоте, особенно в группах населения с дефицитом витамина А), средний отит (которая приводит к глухоте) и пневмонию (основная причина смертей, связанных с корью). Примерно в 1 из 1000 случаев кори наблюдаются серьезные, неврологические осложнения, с летальным исходом, такие как острый диссеминированный энцефаломиелит и энцефалит с тельцами включения при кори, и у большинства пациентов, перенесших эти осложнения, наблюдаются долгосрочные неврологические последствия. Кроме того, редко встречающееся неврологическое осложнение (наблюдающееся примерно у 1 из 10 000 пациентов) - подострый склерозирующий панэнцефалит может отсрочено возникать спустя несколько лет после заражения вирусом кори - с тяжелым, прогрессирующим и смертельным течением [19, p. S420]. Следовательно, потенциальная опасность, которую представляет собой корь, неоспорима.

Как уже отмечалось, живые аттенуированные противокоревые вакцины являются одними из наиболее высокоэффективных и доступных вакцин (обеспечивающих 97% защиту при двух дозах, вводимых в возрасте от 12 до 15 месяцев и от 4 до 6 лет), безопасность которых доказана [35]. Одними из частых побочных эффектов вакцины обычно фиксируются боль в месте инъекции и гипертермия. У небольшой части вакцинированных (около 5%) наблюдается появление сыпи, в меньшей степени возможно развитие фебрильных судорог или транзиторная тромбоцитопения. Помимо прочего, у вакцинированных с

ослабленным иммунитетом возможно редкое осложнение в виде менингоэнцефалита [36].

По оценкам ВОЗ с 2000 года вакцинация против кори во всем мире предотвратила около 21 млн случаев смерти [37]. Несмотря на эти существенные достижения, глобальные цели ликвидации не были достигнуты, и то, что предыдущие успехи теперь находятся под угрозой, доказала увеличение числа зарегистрированных во всем мире в период вспышки кори на 31% с 2016 по 2017 годы. Эта тревожная тенденция связана в основном с путешествиями, и это доказывают локальные вспышки в Соединенных Штатах.

Картина подъема заболеваемости отмечалась Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и в других странах: так, в период с начала октября 2018 г. по начало апреля 2019 г. на Мадагаскаре зарегистрировано 117075 случаев кори, с 1 205 летальными исходами [38]. В странах Европы в 2018 г. также наблюдалось повышение уровня заболевших: в 3 раза в сравнении с 2017 г. и в 15 раз в отличие от 2016 г. [39]. Кроме того, есть данные, что в настоящее время эндемическая корь возобновилась в нескольких европейских странах, где выявление инфекции ранее не отмечалось [19, p. S420].

Как доказывают многочисленные исследования, корь, имея все составляющие искорененного заболевания, – легко диагностируемый клинический синдром. С учетом высокой контагиозности вируса, для эффективной защиты от его возобновления необходим почти идеальный охват известной высокоэффективной и безопасной вакцинацией, с коллективным иммунитетом от 93 до 95%.

Среди значимых причин, по которым некоторые люди могут не быть вакцинированы, числятся медицинские противопоказания, связанные с выраженной иммуносупрессией. Но в большинстве случаев, отказ от вакцинации часто происходит из-за неправильных представлений о безопасности вакцины, особенно тех, которые возникли в результате опровергнутого утверждения о связи между вакциной и аутизмом [40].

Таким образом, корь, в отличие от многих инфекционных заболеваний, – это прежде всего, проблема общественного здравоохранения, имеющая четкое научное решение. Каждое осложнение или летальный исход, связанные с корью, – предотвратимы с помощью вакцинации. Недавний рост заболевания, наблюдавшийся в 2017-2019 гг. в странах Европы и СНГ, в том числе и в нашей республике, представляет собой значительный шаг назад.

Последние неутешительные события в мире, связанные с вирусом, показывают необходимость детального изучения особенностей эпидемического процесса кори для оценки эффективности проводимых мероприятий и выверенных новых направлений в совершенствовании системы эпидемиологического надзора. Исследование территориальных особенностей эпидемического процесса кори позволит обоснованно и аргументированно применять комплекс мероприятий, дифференцированных в соответствии с условиями регионов.

2.1 Клинические проявления, диагностика и осложнения кори у детей

Возбудителем кори является вирус, относящийся к роду *Morbillivirus*, семейству *Paramyxoviridae*, отряду *Mononegavirales* [41]. Вирус обладает сферической формой и диаметром от 100 до 200 нм и способен проявлять плеоморфизм [42, 43], в состав вируса входит одна цепь рибонуклеиновой кислоты (РНК) отрицательной полярности, заключенная в липидную капсулу [44].

Основными структурными белками вируса являются гемагглютинин, гибридный белок, нуклеокапсидный белок, фосфопротеин, матричный белок и большой белок [34, p. 2490-2492]

Главный источник инфекции при кори – человек, в том числе больной с выявленной атипичной формой кори [45]. Вирус кори передается прежде всего аэрозольным путем и сохраняется активным в воздухе до 2 часов, а контагиозность его может достигать 99% [46].

Белок гемагглютинин связывается с клеточными рецепторами позволяя вирусу прикрепиться к клетке хозяина. Слитый белок обеспечивает соединение вирусной оболочки с плазматическими мембранами клетки-хозяина, тем самым обеспечивая проникновение вирусных рибонуклеопротеидов в цитоплазму клетки-хозяина [47]. Фосфопротеин поддерживает связь с белком нуклеокапсида и большим белком - для обеспечения правильной транскрипции и репликации вируса [42, p. 58].

При идентификации генетических особенностей вируса кори обнаруживают себя восемь классов (А-Н), которые подразделяются на 24 генотипа. Около 20 вирусов А - группы регистрировались в Китае, США, в России и Аргентине. Вирусы групп В и С циркулируют чаще всего в Японии, Южной Африке и Филиппинах. Вирусы группы D и E регистрируются в основном в Западной Европе. Распространение вирусов группы F зарегистрировано в Африке. Циркуляция вирусов группы G наблюдается в Канаде, Малайзии и Индонезии. Вирусы группы H фиксировались в Китае, Японии и Корее [47, p. 582].

Заболееваемость корью регистрируется среди детей обоих полов [48], однако имеются данные, что мальчики болеют чаще [49]. К факторам риска относятся дети младшего возраста, не достигшие вакцинального возраста, или частично вакцинированные. Причинами заражения являются: контакт с больными из эндемичных районов с наличием лихорадки и респираторного синдрома с признаками иммунодефицита, пониженного питания и дефицита витамина А, а также имеющийся неблагоприятный преморбидный фон [44, p. 53].

Инкубационный период кори колеблется от 7 до 21 дня, в среднем составляя 13-14 дней [50]. Продромальный период составляет от 2 до 4 суток [44, p. 51-56]. В катаральный период заболевание характеризуется повышением температуры тела, анорексией, недомоганием сопровождающимися триадой симптомов: насморк, лающий кашель и конъюнктивит [51]. Патогномичным симптомом кори в продромальном периоде является энантема или пятна

Бельского-Филатова-Коплика [44, р. 51-56]. Данные элементы присутствуют только у 60-70% пациентов и обычно сохраняются от 12 до 72 часов [52].

В дальнейшем наблюдается этапное возникновение экзантемы в виде эритемы, пятен и папул, которые вначале появляются на лице, вокруг линии роста волос, по бокам шеи и за ушами [53]. Сыпь склонна к слиянию при распространении на нижние конечности [54]. Более интенсивно высыпания располагаются в области плеч [44, р. 53]. Ладони кистей рук и подошвы стоп редко вовлекаются в патологический процесс [55]. Экзантема держится от 5 до 10 дней и исчезает в том же порядке, в котором она появляется [44, р. 53]. Пигментация с незначительным шелушением возникает по мере исчезновения сыпи [34, р. 2493]. Постоянный кашель наблюдается в течение нескольких недель болезни [44, р. 52]. Также отмечаются боли в горле, животе, шейная лимфаденопатия и значительно реже - спленомегалия [49, р. 384].

Помимо деления на классы, существуют группы, характеризующиеся течением заболевания. Так, к легким атипичным формам кори относятся abortивная, митигированная, стертая и субклиническая.

Митигированная корь наблюдается у лиц с ранее существовавшим, но не полностью сформированным иммунитетом от кори, предыдущего контакта с вирусом кори, трансплацентарной передачи антител против кори или получения внутривенного иммуноглобулина [34, р. 2492]. У пациентов с данной формой кори фиксируется более длительный инкубационный период, но довольно легкие и менее характерные клинические проявления и достаточно быстрое наступление выздоровления. Пациенты с митигированной корью менее заразны, катарально-респираторный синдром у них не сильно выражен, либо отсутствует [56].

Атипичная корь встречается у детей, ранее привитых противокоревой вакциной убитого вируса, которые впоследствии подверглись воздействию вируса кори дикого типа. Вакцина с убитым вирусом кори использовалась в США в период с 1963 по 1967 годы. Она повышала чувствительность людей к антигенам вируса кори, но не обеспечивала их полной защитой. Для атипичной кори характерны головная боль и длительная лихорадка, а также наличие макулопапулезной сыпи, которая начинается с дистальных отделов конечностей (включая ладони рук и подошвы ног) и распространяется по всему телу. Сыпь может носить везикулезный или петехиальный характер, с синюшным оттенком. Течение болезни часто осложняется развитием тяжелой пневмонии, с двусторонними инфильтратами и наличием внутригрудной лимфаденопатии [49, р. 385]. У части пациентов отмечаются отеки кистей и стоп, парестезия/гиперестезия и гепатоспленомегалия [40, р. 514]. Атипичная корь, как правило, не контагиозна, осложнения возникают примерно у 10-40% пациентов, чаще регистрируясь у детей младшего возраста, пожилых, беременных, у пациентов с низким питанием и иммунодефицитными состояниями [17, р. 632].

Осложнения кори. Наиболее частым осложнением при типичной кори является пневмония, в 60% она связана с летальным исходом [43, р. 10]. Ее развитие связано как с последствиями действия самого вируса кори

(гигантоклеточная пневмония Гехта), так и с присоединением вторичной вирусной инфекции (аденовирус, вирус простого герпеса) или бактериальной флоры (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) [40, p. 516].

Со стороны лор-органов при кори возникают осложнения в виде среднего отита, отосклероза, тонзиллита, синусита, ларинготрахеобронхита («коричный круп») и бронхита [57].

При вовлечении в патологический процесс желудочно-кишечного тракта наблюдаются следующие осложнения: гастроэнтерит, гингивостоматит, мезентериальный лимфаденит, гепатит, панкреатит и аппендицит [58].

Офтальмологические осложнения при кори чаще всего проявляются в виде кератоконъюнктивитов и язв роговицы. Гематологические осложнения – это чаще всего тромбоцитопения и диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия. Осложнения со стороны сердца в подавляющем большинстве случаев проявляются в виде перимииокардита и миокардита [40, p. 516].

Почечные осложнения, как показывает практика, характеризуются возникновением гломерулонефрита и острой почечной недостаточности [59].

Со стороны ЦНС могут наблюдаться фебрильные судороги, первичный коревой энцефалит, острый постинфекционный энцефаломиелит, подострый склерозирующий панэнцефалит [60].

Как уже отмечалось, наиболее частыми осложнениями кори являются пневмония (62,2%) [61]. При этом пневмония может быть как первичными, то есть вирусной этиологии, так и вторичными – связанными с бактериальным осложнением кори [62]. Пневмония, как наиболее распространенная причина смертности, в 2017 г. составила 15% летальных исходов детей в возрасте до 5 лет, которое составило 808 920 детей [63]. В эпоху достижения Целей в области развития, сформулированных в Декларации тысячелетия, программа ВОЗ по борьбе с ОРЗ с 2000 по 2015 годы снизила бремя смертности от пневмонии с 1,7 миллиона случаев в год до 0,9 миллиона [64], то есть почти на 51% [65].

Миокардит – воспалительный процесс миокарда, проявляющийся как острый, подострый или хронический процесс, а по распространенности – как очаговое или диффузное поражение миокарда. Клиническая симптоматика миокардита характеризуется полиморфностью, у пациентов она может варьировать от общей усталости, недомогания, болей в груди, застойной сердечной недостаточности (ЗСН), кардиогенного шока, аритмий, вплоть до остановки сердца. Диагноз миокардита ставится на основании клинической картины, обычно подтверждаясь эндомиокардиальной биопсией (ЭМБ), с использованием установленных гистологических, иммунологических и иммуногистохимических критериев [66-69].

Течение миокардита протекает в острой (первые 2 нед.) или хронической форме (длительностью более 2 нед.), причем причиной его чаще всего являются вирусные инфекции [67].

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – клинически и биологически гетерогенный синдром с тяжелым воспалительным заболеванием

легких, проявляющимся быстро прогрессирующей гипоксемией и одышкой [70]. ОРДС в основном ассоциируется с прямым повреждением легких, таким как инфекционная пневмония, или косвенным повреждением легких в результате системного воспаления, такого как внелегочный сепсис, травма и хирургическое вмешательство [71]. Самым распространенным триггером ОРДС у детей является пневмония, оставаясь основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет [72, 73].

ОРДС впервые описанный Эшбо Д. и др. в 1967 году [74], характеризуется дыхательным расстройством, связанным с гипоксемией, и наличием двустороннего инфильтрата на рентгенограмме грудной клетки. В 2011 году на международной встрече, проведенной для рассмотрения критериев данного синдрома, Европейским обществом интенсивной терапии было создано Берлинское определение ОРДС [75]. Среди установленных критериев кратко выделены следующие: 1) острое начало респираторных симптомов; 2) наличие двустороннего инфильтрата на рентгенограмме грудной клетки, при котором отек легких не может быть полностью объяснен заболеванием сердца или перегрузкой жидкостью и 3) гипоксемия, классифицируемая по трем категориям тяжести [75, p. 2527].

Патофизиологически ОРДС характеризуется острым и диффузным воспалительным повреждением альвеолярно-капиллярного барьера, связанным с увеличением проницаемости сосудов, а также снижением эластичности и размера аэрированной легочной ткани, что нарушает газообмен и вызывает гипоксемию [70, p. 15]. В зависимости от степени инфекции и поражения легких газообмен становится невозможным, что требует инвазивной искусственной вентиляции легких и/или экстракорпоральной мембранной оксигенации [76].

Так, ОРДС остается распространенным и критическим состоянием, с частотой 78,9 случаев на 100 000 человек в год [77]. Во всем мире на ОРДС приходится 10,4% всех госпитализаций в ОИТ, с общим уровнем смертности 35,3% [78].

В США, к примеру, предполагаемая ежегодная заболеваемость острым повреждением легких составляет 190 600 случаев, а предполагаемая ежегодная смертность составляет 74 500 пациентов. Это соответствует смертности 38,5% пациентов с острым повреждением легких, что аналогично уровням смертности, наблюдаемым в многочисленных интервенционных клинических исследованиях при ОРДС [79].

Также одними из наиболее тяжелых осложнений при кори являются коревой энцефалит (воспаление мозга) и менингит (воспаление мозговой оболочки). Первичный коревой энцефалит развивается примерно у одного из 1 000 больных корью, как правило, на 5-й день высыпания. Около 10% случаев заканчиваются летальным исходом. Острый постинфекционный энцефаломиелит – аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, которое встречается примерно у одного из 1 000 больных корью (таблица 1) [80-82].

Таблица 1 – Характеристика энцефалитов при кори

Тип	Функции	Смертность
Первичный коревой энцефалит	Сыпь на ранней стадии инфекции. Вирусная инвазия нейронной клетки. Вирусная РНК может быть положительной в спинномозговой жидкости	10–15%
Острый посткоревой энцефалит	2-30 дней после заражения. Иммуноопосредованное воспаление головного мозга	5-10% у детей и 25% у взрослых
Коревой энцефалит с включениями	Развивается в течение одного года после заражения. Часто встречается у детей с иммунодефицитом. РНК вируса кори обнаружена в биоптате клеток головного мозга	
Подострый склерозирующий панэнцефалит	Развиваются через 6-15 лет после заражения корью. Выше среди детей, инфицированных в более раннем возрасте. Больные впадают в кому и умирают. Очень высокие титры коревых антител в ЦСЖ	Большинство людей умирают в течение одного-трех лет после постановки диагноза
Примечания: 1. РНК – рибонуклеиновая кислота. 2. ЦСЖ – спинномозговая жидкость		

Надо отметить, что определенную опасность представляет собой корь у беременных, в связи с повышенным риском самопроизвольного аборта, преждевременных родов, а также низкой массой тела плода на момент рождения, внутриутробной гибели или мертворождения. Кроме того, коревая инфекция, учитывая снижение иммунитета у женщины во время беременности, может привести к летальному исходу [83-86].

Характерными клиническими признаками кори считаются: повышение температуры тела, макулопапулезная (невезикулярная) сыпь, поэтапно распространяющаяся с головы в нижнюю часть туловища и конечности, и наличие триады симптомов – насморк, кашель и конъюнктивит [40, р. 514]. Кроме того, патогномичным симптомом болезни является наличие пятен Филатова – Коплика. Дифференциальный диагноз проводится также с краснухой, ветряной оспой, инфекционной эритемой, аллергическими высыпаниями, скарлатиной, инфекционным мононуклеозом, менингококкемией.

Как правило, лабораторно диагноз кори может быть подтвержден на основании положительного серологического теста на антитела к коревому иммуноглобулину М (IgM) - увеличение в четыре раза и более титров специфичных для кори IgG. При необходимости выделение вируса кори производится из культур мононуклеарных клеток крови, мочи, мазков с конъюнктивы или носоглоточного мазка, или производится обнаружение РНК

вируса кори с помощью обратной транскриптазно-полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в образцах крови, мочи или мазках зева, носоглотки [84, р. 447-450]. Но наиболее часто используемым методом подтверждения данного заболевания является серологическое тестирование на специфические антитела IgM к кори. К сожалению, специфические к кори IgM-антитела могут быть обнаружены только через 4 или более дней после появления сыпи, что может привести к ложноотрицательным результатам, если обследование будет проведено раньше. Только около 75% пораженных людей будут иметь определяемые коревые специфические антитела IgM в течение первых 72 часов после появления сыпи, но почти у всех заболевших детей имеются специфические к кори антитела IgM через 96 часов после появления сыпи. Кроме того, ложноположительные результаты могут редко регистрироваться у пациентов с инфекционным мононуклеозом, краснухой, парвовирусной инфекцией В19 и ревматологическими заболеваниями [40, р. 517]. Тестирование РНК вируса кори с помощью ОТ-ПЦР наиболее специфично, так как дает положительный результат до того, как будут обнаружены характерные антитела IgM к кори, и позволяет идентифицировать генотип [87].

Гистологическая характеристика архитектуры инфицированных корью лимфатических узлов показывает диффузную фолликулярную, паракортикальную иммунобластную гиперплазию и диффузное сглаживание структуры лимфатических узлов. Микроскопически он может иметь вид пятнистого (изъеденного молью) рисунка при окрашивании гематоксилин-эозином. Многоядерные гигантские клетки Уортина - Финкельдея встречаются в продромальной фазе кори в гиперпластических лимфатических тканях [88]. Гигантские клетки Уортина – Финкельдея – это синцитиальные клетки диаметром от 25 до 150 мкм, имеющие обильную эозинофильную цитоплазму и от 4 до 50 гиперхроматических ядер, расположенных в центре синцитии. Они могут наблюдаться среди клеток буккальных, конъюнктивальных или носоглоточных клеток. При увеличении титров антител, или в период высыпаний, гигантские клетки Уортина-Финкельдея исчезают. Таким образом, гистологически они эпизодически наблюдаются при узловой биопсии.

На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют данные исследований по морфогистологической характеристике внутренних органов при летальных случаях. В нашей работе нами проведено гистологическое исследование следующих органов: легкие, сердце, ЦНС.

1.3 Стандартное определение случая кори и эпидемиологический надзор

В зависимости от географических условий и сезонности клинические проявления кори могут имитировать проявления других вирусных заболеваний. Более того, вирус кори у лиц с ослабленным иммунитетом может не вызывать типичных симптомов кори, формируя тяжелые исходы заболевания, в том числе развитие пневмонии. Основные цели ВОЗ по элиминации кори во всех регионах требуют эпиднадзора за каждым отдельным эпизодом, с обязательным

лабораторным подтверждением подозрительных случаев. Координация со стороны ВОЗ осуществляется Глобальной лабораторной сетью по кори и краснухе (GMRLN) посредством лабораторного эпиднадзора за случаями заболевания с использованием стандартизованных методов GMRLN, которая значительно расширилась с момента своего основания в 2000 г.: в настоящее время в 180 странах мира, во всех регионах ВОЗ, расположены 703 лаборатории. Сеть состоит из субнациональных и национальных лабораторий, региональных справочных и трех глобальных специализированных лабораторий [89].

Подозрительные случаи, соответствующие определению наличия кори, согласно ВОЗ, требуют выявления острого фебрильного заболевания ($\geq 38,3^{\circ}\text{C}$) с генерализованной макулопапулезной сыпью - в течении трех дней и более, а также наличием насморка, кашля или конъюнктивита. *Предполагаемый* случай соответствует определению случая с подозрением на корь по следственному клиницисту. *Лабораторно подтвержденный* случай соответствует этим клиническим критериям с наличием лабораторного подтверждения с обнаружением МЭВ-специфических IgM антител в сыворотке или путем выявления вирусной РНК с помощью обратной транскрипции. *Эпидемиологически связанный* случай отвечает клиническим критериям и имеет наличие эпидемиологической связи с лабораторно подтвержденным случаем. При этом *клинически совместимый* случай соответствует клиническим критериям при отсутствии лабораторного обследования [90].

Молекулярный надзор в сочетании с эпидемиологической информацией используется для отслеживания путей передачи и получения доказательств для подтверждения элиминации кори. Данная информация также позволяет отличить инфекцию дикого типа и сыпь, связанную с вакцинацией. *Генотипический* надзор за вирусом кори основан на нуклеотидной последовательности, кодирующей 150 карбоксиконцевых аминокислот белка N (N450), области с высокой вариабельностью в геноме [91]. Этот метод эффективно различает генотипы с энергией 24 МЭВ, шесть из которых (B3, D4, D8, D9, G3 и H1) в настоящее время применяются во всем мире [92-94].

В настоящее время в Глобальную базу данных по эпиднадзору за корью из регионов ВОЗ представлено более 33 210 последовательностей нуклеотидов (MeaNS) вируса кори [95]. Большинство последовательностей в MeaNS – это N450, но представление гена N и H-генные последовательности рекомендуются для эталонных штаммов. Также доступны эталонные последовательности для каждого генотипа МЭВ; учитывая факт изоляции многих из этих вирусов более 10 лет назад, последовательности часто расходятся с циркулирующими в настоящее время штаммами. Хотя эталонные штаммы ВОЗ могут использоваться для точной идентификации генотипа новой последовательности МЭВ, использование «названных штаммов» позволяет более точно сравнивать циркулирующие в настоящее время штаммы. Последовательности «названных штаммов» происходят от МЭВ, которые широко распространены во многих странах и циркулируют не менее двух лет. Список названных штаммов для всех генотипов циркулирующих вирусов представлен в MeaNS [96].

В настоящее время данные вирусологического надзора показывают снижение общего генетического разнообразия кори, так как количество генотипов в обращении уменьшилось [97]. Секвенирование более крупных фрагментов MeV-генома дает возможность для большего разрешения путей передачи MeV, включая различие между множественными источниками импорта одного и того же генотипа и совместно циркулирующими линиями в странах с эндемичным вирусом. Области, представляющие интерес для расширенного секвенирования, включают некодирующую область между матриксом (*M*) и генами *F*, а также весь геном, который может быть секвенирован методами Сэнгера или методами следующего поколения [98, 99]. Информация, полученная из MF-NCR, дает филогенетическое дерево с топологией, сходной с топологией, полученной с помощью полногеномного секвенирования, что показывает важность изучения данной области для улучшения молекулярного надзора за корью [100-102].

1.4 Лечение. Профилактика. Активная иммунизация и наблюдение

Обычно при кори применяются преимущественно симптоматические методы лечения, направленные в основном на снижение температуры тела, дезинтоксикацию, а также на использование профилактических мер, правильное и усиленное питание [43, р. 11]. В нашей стране лечение проводится согласно Клиническому протоколу «Диагностика и лечение кори у детей» РК №4 от 9 июня 2016 г. [103].

При присоединении вторичной бактериальной флоры в лечение подключаются соответствующие антибактериальные препараты [43, р. 12]. Кроме того, Кокрановский систематический обзор, проведенный в 2017 г. показал, что добавление витамина А в лечение больным с корью значительно снизило смертность среди детей [6, р. CD008524-11]. В острый период кори рекомендуется вводить витамин А перорально один раз в день в течение 2 дней подряд в возрастных дозах (50000 МЕ, 100000 МЕ и 200000 МЕ младенцам <6 месяцев, младенцам в возрасте от 6 до 11 месяцев и детям старше 12 месяцев соответственно). Для детей с клиническими признаками дефицита витамина А рекомендуется третья возрастная доза через 2-4 недели [103].

При этом, следует отметить отсутствие специфической противовирусной терапии для лечения кори. Хотя исследование, проведенное *in vitro*, показало чувствительность вируса кори к рибавирину [90, р. e9154-1-e9154-4], однако ни одно рандомизированное контролируемое исследование не оценило его клиническую эффективность и профиль безопасности.

Как уже было замечено, заболеваемость корью повышается прежде всего среди непривитого населения, а для тотальной ликвидации кори уровень вакцинации в стране должен составлять более 93% [19, р. S420], ввиду чего рекомендуется всеобщая иммунизация детей, а также всех восприимчивых к кори пациентов [104]. Противокоревые вакцины, используемые в настоящее время, содержат живые аттенуированные штаммы кори, которые размножаются в организме хозяина, вызывая как гуморальный, так и клеточный иммунитет

[105, 106]. Однократная доза противокоревой вакцины, вводимая в возрасте 1 года, обеспечивает защиту от кори от 93 до 95%, тогда как две дозы, вводимые с соответствующими интервалами, являются эффективными почти в 100% [19, p. S424]. Национальный календарь иммунизации в 1964 году, предусматривая первую дозу в возрасте 12-15 месяцев, 2-я доза включена в Национальный календарь плановой иммунизации в 1999 году. В настоящее время календарь прививок против кори включает вакцинацию в 12-15 месяцев и ревакцинацию в 6 лет. Поэтому молодые люди, родившиеся до 1999 года, не получали вторую дозу вакцины [54, p. 353].

Вакцины против кори можно вводить в виде единого компонента (например, в России и некоторых странах Африки), но чаще они используются в виде комбинированных вакцин, таких как вакцины против кори-паротита-краснухи (MMR) и кори-паротита-краснухи-ветряной оспы. Вакцина против кори, паротита, краснухи и ветряной оспы имеет такие же профили иммуногенности и безопасности, что и вакцина ККП, за исключением того, что имеется двукратное увеличение относительного риска фебрильных судорог [54, p. 353].

Альтернативные пути иммунизации на сегодняшний день изучаются исследователями многих стран в основном для определения возможности преодоления подавляющего действия материнских антител, а также с целью создания возможной иммунизации младенцев в более раннем возрасте, особенно в регионах с высокой эндемичностью [52, p. 447]. Используемые в настоящее время альтернативные пути вакцинации – это введение вакцины внутрикожно, с помощью микроигл и респираторным путем. Другие устройства для вакцинации, такие как безыгольные одноразовые струйные инжекторы с картриджами, также были исследованы с целью устранения логистики использования острых предметов, которые в настоящее время вводятся подкожным путем [107-110].

Респираторная доставка противокоревой вакцины аэрозольным путем, изучающаяся в последние 30 лет, исследовалась с использованием двух вакцинных составов: распыляемой жидкости и сухой вакцины. В связи с этим был учрежден проект ВОЗ по аэрозольным препаратам с целью лицензирования одного респираторного способа доставки противокоревой вакцины. Понимание среднего объема ингаляционной вакцины, доставленной в глубокие легкие, важно для определения дозировки, полученной при аэролизации. Многочисленные исследования показывают, что эффективный иммунный ответ происходит в том случае, когда вакцина достигает глубоких слоев легких, и, следовательно, частицы в аэрозольной форме должны иметь размер <5 мкм [111].

В развитых странах, таких как США и Канада, рекомендуется плановая иммунизация вакциной ККП, при этом первая и вторая дозы вводятся в возрасте от 12 до 15 месяцев и от 4 до 6 лет соответственно [101, p. 1324]. В странах с высокими показателями передачи кори ВОЗ рекомендует вводить первую и вторую дозы противокоревой вакцины через 9 месяцев жизни и 15-18 месяцев соответственно [105, p. 1230].

Противокоревую вакцину рекомендуется вводить всем восприимчивым лицам (включая детей в возрасте 6-11 месяцев), которые подвержены более высокому риску заражения корью: путешественникам в эндемичные районы, учащимся старших классов и колледжей, медицинскому персоналу и тем, кто находится в регионах вспышки кори [85]. В подобных случаях дети, получившие одну дозу вакцины против кори до возраста 12 месяцев, должны получить две дополнительные дозы с интервалом не менее 28 дней после 12 месяцев, поскольку дозы, введенные до 12 месяцев, считаются недействительными.

Как уже отмечалось, используемые вакцины против кори, одобренные и рекомендованные ВОЗ, характеризуются хорошей переносимостью и безопасностью. Побочные реакции после вакцинации обычно возникают спустя 5-12 дней и проявляются в основном в виде лихорадки, сыпи и артралгии [104].

Распространявшееся некоторое время назад предположение о том, что вакцина ККП может приводить к расстройствам аутистического спектра, как выяснилось, было безосновательным. Так, в 1998 г. Уэйкфилд и др. [96, р. 637] сообщали о 12 детях с подвздошно-лимфоидно-узловой гиперплазией, неспецифическим колитом и нарушением общего развития. Авторы предположили, что вакцина ККП может вызвать дисфункцию кишечника, приводящую к абсорбции нейротоксических пептидов в желудочно-кишечном тракте, что приводит к повреждению центральной нервной системы и расстройствам аутистического спектра. Данный документ содержал гипотезу, которая по инициативе Комитета по этике и неправомерному поведению подверглась расследованию и была объявлена мошеннической из-за отсутствия доказательных данных. Статью признали поддельной, и спустя 12 лет после публикации она была отозвана. К сожалению, работа стала доступна в Интернете, и в течение почти 12 лет способствовала беспокойности родителей по поводу вакцины ККП, что привело к снижению уровня вакцинации и вспышкам кори в нескольких странах. Мета-анализ когортных исследований (n=1 256 407) и исследований случай-контроль (n=9920), основанный на фактических данных, не обнаружил доказательств связи между вакцинацией ККП с последующим развитием аутизма или расстройств аутистического спектра у детей [97, р. 3623].

Тем не менее, необходимо помнить о наличии гиперчувствительности к любому компоненту вакцины против кори, включая желатин и неомицин. Кроме того, надо располагать сведениями о подтвержденной анафилактической реакции на предыдущую вакцинацию против кори в анамнезе: о клеточном иммунном дефиците, о любом лихорадочном заболевании, о беременности [102, р. 450]. Вакцинацию против кори следует отложить тем лицам, которые недавно принимали высокие дозы кортикостероидов, иммуноглобулины или препараты крови [101, р. 1326].

Коэффициент летальности составляет от менее 0,1 до 5%, в зависимости от возраста заболевших корью, состояния питания, охвата вакцинацией, наличия фоновой патологии (например, иммунодефицит, хроническое заболевание) и доступа к медицинской помощи [104]. Летальные исходы регистрируются

обычно при кори с развитием пневмонии и диареи, и чаще всего, как показывает статистика, в развивающихся странах [105, p. 1229]. По сути, иммунитет после заражения вирусом кори пожизненный, поскольку он связан с нейтрализацией антител IgG к белку гемагглютинаина и образованием клеток памяти [33, p. S17].

Многочисленными исследованиями ученых и социологов достоверно доказано, что корь высококонтагиозна и может привести к серьезным и потенциально опасным и смертельным последствиям для людей, которые не прошли вакцинацию. Отказ от вакцины в развитых странах является причиной вспышек кори, которые в свою очередь могут также возникать из-за отсутствия иммунитета, несмотря на высокий общий охват вакцинацией.

Рост заболеваемости корью вызывает большое разочарование, поскольку ее можно полностью ликвидировать с помощью вакцинации.

Таким образом, для ликвидации кори среди населения рекомендуется всеобщая иммунизация детей и вакцинация всех восприимчивых людей противокоревой вакциной. По данным литературного обзора нами не обнаружена информация по комплексному клинико-лабораторному, инструментальному и патоморфологическому исследованию течения кори у детей с отягощенным преморбидным фоном.

В рамках исследовательской работы нами систематизирована комплексная клинико-лабораторная, инструментальная и морфологическая информация по исследованию эпидемиологии и течения кори у детей на современном этапе, а также представлены основные предикторы осложнений и случаев летальности у детей с неблагоприятным преморбидным фоном.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проведено на клинической базе кафедры детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Астана» - ГКП на ПХВ "Многопрофильная городская детская больница № 3" Акимата города Нур-Султан.

(МГДБ №3) в течение периода эпидемии кори в РК (с ноября 2018 года декабрь 2020 года.) Набор пациентов, включенных в исследование, произведено в отделении реанимации и интенсивной терапии, в инфекционном отделении №1, №2. Всем больным для установления диагноза было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное исследование согласно Клиническому протоколу «Диагностика и лечение кори у детей» РК №4 от 9 июня 2016 г.

2.1 Объект и предмет исследования

Для достижения поставленных целей и задач было принято решение проводить исследование в 3 этапа.

На первом этапе исследовательской работы проводился анализ эпидемиологических показателей пациентов с корью в период пандемии 2018-2019 гг. по республике, с составлением картографирования по регионам. Забор биоматериала для генотипирования, входивший в клиническую часть исследования, проводился в бактериологической и клинической лаборатории МГДБ №3.

Далее, для изучения молекулярно-генетической характеристики вирусов кори биологический материал (моча, n=24) от лабораторно подтвержденных случаев направлялся в Референс лабораторию по контролю за вирусными инфекциями филиала «Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга» РГП на ПХВ «НЦОЗ» МЗ РК (таблица 1), на базе которой проводилось генотипирование вируса кори, выделенного из биологического материала (моча). Исследования проводились в период с 2018 по 2019 годы.

Второй этап проводился с 2018 по 2020 гг., как проспективное клиническое исследование. Общее количество пролеченных пациентов с ноября 2018 года по май 2020 года в МГДБ №3 составило 4099 детей. В исследование было отобрано 341 пациент с тяжелым и крайне тяжелым течением кори, что составило 8,3% от общего количества госпитализированных. Так как течение кори у пациентов легкой и средней степени тяжести характеризовалось классическим течением и завершилось благоприятно, то данная когорта пациентов была исключена из исследования. С учетом того, что 0,07% (n=3) пациентов из исследуемой группы имели однократную вакцинацию и были не реперзентативные, их также исключили из мониторинга. Таким образом, в исследовательскую работу были введены 338 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением кори, и поскольку данные состояния регистрировались среди детей до 10 лет, следовательно, в исследование включались дети от 1 месяца до 10 лет.

Поскольку одной из основных задач нашего исследования обозначено изучение особенностей течения кори у детей с неблагоприятным преморбидным фоном, то на первоначальном этапе исследовательской работы были сформированы две группы: основная и контрольная. В основную группу вошли пациенты с неблагоприятным преморбидным фоном: детский церебральный паралич (ДЦП) разного генеза, синдром Дауна, задержка физико-психологического развития, недоношенность, БЭН, ИДС, злокачественные новообразования головного мозга и другие: (ППЦНС, судорожный синдром, эпилепсия, гидроцефалия, атопический дерматит, бронхиальная астма, тимомегалия, ретинопатия) составив $n=158$ пациентов. В последующем данная когорта пациентов была подразделена на 2 подгруппы, с учетом летальных исходов.

Всего за весь период эпидемии с ноября 2018 года по май 2020 года, в МГДБ №3 г. Нур-Султан погибло 25 детей, что составило 0,6% от общего количества госпитализированных больных (4099) и 15,8% от общего количества детей с неблагоприятным преморбидным фоном (158). Процедура вскрытия проводилась над 14 пациентами, так как родители 11 пациентов с летальным исходом категорически отказались от анатомирования. Таким образом, основная группа была разделена на 2 группы: группа А – пациенты с летальным исходом ($n=25$), группа Б – пациенты с благоприятным исходом ($n=133$).

В контрольную группу вошли пациенты без преморбидного фона ($n=180$) (рисунок 1).

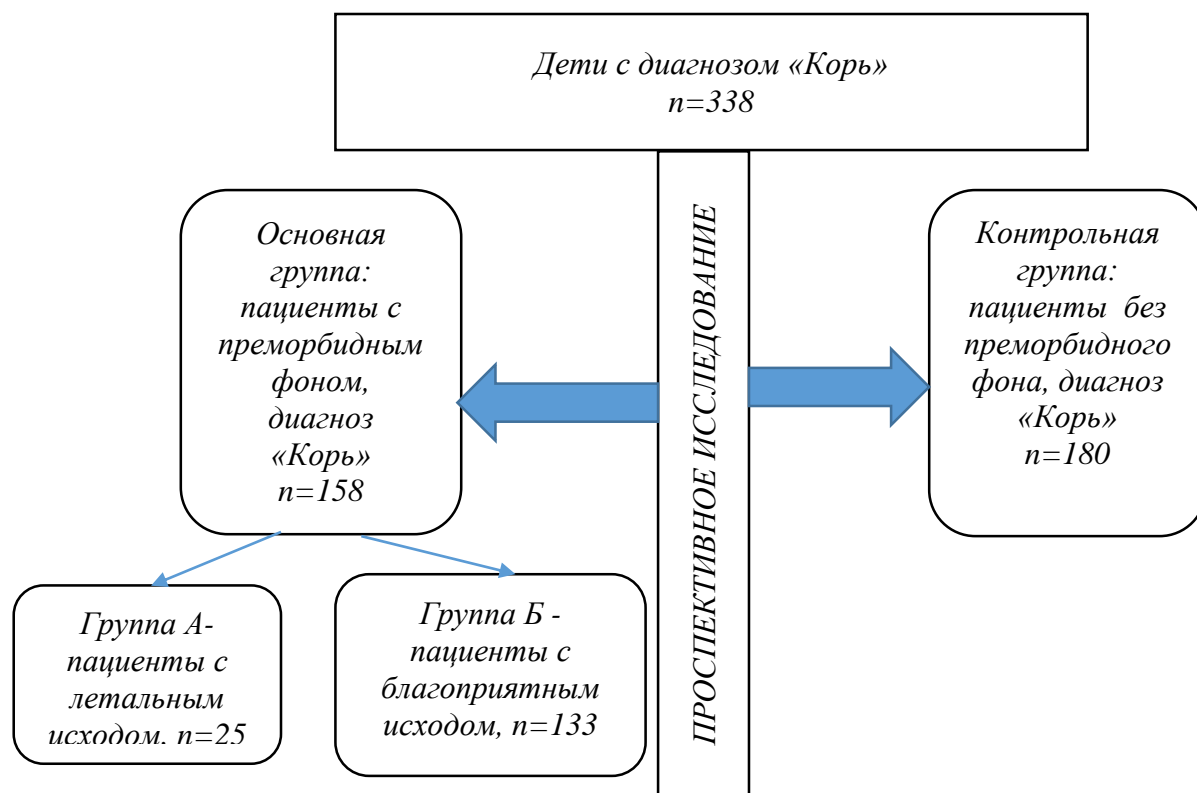


Рисунок 1 – Схема исследуемых пациентов

По выявленным данным пациентов исследованы клинические проявления заболевания. Катаральный период – то есть промежуток времени от начала заболевания до высыпания; период разгара, характеризующийся наличием макулопапулезной сыпи; период выздоровления, отмечающийся пигментацией, а также продолжительность госпитализации, течение и исход заболевания, возникновение и тип осложнений, наличие сопутствующей патологии и вакцинальный статус.

Третий этап исследования заключался в проспективном и ретроспективном анализе и статистической обработке клинико-лабораторных данных, согласно историям болезней, определении удельного веса летальных исходов у пациентов с крайне тяжелым течением кори, а также изучении патоморфологических изменений внутренних органов.

Критерии включения:

1. Дети от 1 месяца до 18 лет, обоего пола.
2. При наличии клиники кори: температура тела 38,5°C и выше, пятна Бельского-Филатово-Коплика, конъюнктивит, кашель, пятнисто-папулезная сыпь.
3. Острое начало заболевания, контакт больными с сыпью и катаральными явлениями.
4. До заболевания корью дети не состоявшие на учете у кардиолога, по поводу сердечно-сосудистой патологии.
5. Информированное согласие для родителей/усыновителей пациента на участие в клиническом исследовании, подписанное одним из родителей/усыновителей ребенка.

Критерии исключения:

1. Дети до 1 месяца и старше 18 лет.
2. Дети с аллергическими высыпаниями.
3. Дети состоящие на учете у кардиолога, по поводу сердечно-сосудистой патологии до заболевания корью.
4. Вакцинированные дети получавшие лечение в МГДБ №3.

Исследовательская работа была одобрена этическим комитетом НАО «Медицинский университет Астана» от 21.11.2019 г, согласно установленным протоколам Хельсинской декларации от 1964 г. [106, с 3-24]. Заключение этической комиссии, протокол №3 от 30.03.2022 г. Все больные и здоровые добровольцы были включены в исследование после подписания информированного согласия.

2.2 Методы исследования

Клинические исследования проводились согласно клиническому протоколу «Корь у детей» от «9» июня 2016 года, Протокол №4; «Пневмония у детей» от «5» октября 2017 года, Протокол №29; «Миокардиты у детей» от «23» июня 2016 года, Протокол №5.

1. Клиническая диагностика основывалась на данных субъективного и объективного методов обследования пациентов: анамнез, жалобы,

анализ медицинских карт больных, находящихся на стационарном лечении по форме 003/у.

2. Показатели лабораторных исследований: общий анализ крови и биохимические исследования крови, общий анализ мочи, копрограмма:
3. Коагулограмма (при геморрагическом синдроме).
4. Газовый состав крови.
5. ИФА: для выявления вирусоспецифических АТ IgM и IgG.
6. Рентгенография органов грудной клетки (с целью выявления пневмонии).
7. ЭКГ, ЭхоКГ, НСГ.
8. Консультация кардиолога, невропатолога.
9. Молекулярно-генетическое исследование.
10. Гистологическое исследование аутопсических материалов.

Для генотипирования использовалась стандартизированная методика, основанная на анализе нуклеотидной последовательности С-концевого фрагмента N-гена длиной 450 нуклеотидов – наиболее вариабельного участка вирусного генома. Нуклеотидные последовательности анализировали путем использования программ BioEdit Sequence, Mega 7. Материалом для выделения вируса и вирусной РНК послужили образцы мочи, собранные во время и в соответствии с протоколом, рекомендованным ВОЗ, у 24 пациентов с клиническим диагнозом «Корь». Клинический диагноз был подтвержден в лаборатории путем выявления специфических IgM против кори в тест–системе иммуноферментного анализа производства «Вектор-Бест» (Россия). Вирусную РНК выделяли с использованием коммерческого мини-набора Pure Link RNA Mini (Life Technologies, США) в соответствии с инструкциями производителя. ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ/ПЦР) проводили с использованием праймеров MeV216, MeV214, MeV217, коммерческой одноэтапной системы набора для ОТ–ПЦР Superscript® III с ДНК-полимеразой Platinum® Taq (Life Technologies, США). Электрофорез ДНК проводили с использованием коммерческого набора реагентов для электрофоретического определения продуктов амплификации в агарозном геле "EF" – 200 («АмплиСенс», Россия) в 1,7% агарозном геле с трисборатным буфером концентрированного бромистого этидия. Для извлечения ДНК из геля использовали коммерческий набор для извлечения геля (Life Technologies, США). Концентрацию очищенной ДНК измеряли с использованием коммерческого набора Qubit dsDNA HS (Life) (технологии США). Геном вируса кори секвенировали на автоматическом генетическом анализаторе Genetic Analyzer 3500 (Applied Biosystems, США) с использованием коммерческого набора Big Dye Terminator Kit v3.1 (Applied Biosystems, США). Продукты секвенирования очищали с помощью набора Big Dye X Terminator (Applied Biosystems, США) в соответствии с инструкциями производителя.

Аутопсийный материал для гистологического исследования подвергался традиционной гистологической обработке в несколько этапов: фиксация в 10%-ном растворе нейтрализованного формалина; обезвоживание и

обезжиривание в растворах этилового спирта восходящей концентрации (70, 80 и 96%); пропитывание парафином и заливка в парафиновые блоки. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5-7 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование и микрофотосъемку гистологических препаратов осуществляли с помощью микроскопа CX41 («Olimpus»), оснащенного цифровой фотокамерой C5050Z и программным обеспечением для обработки и архивирования фотоматериала.

2.3 Статистические методы обработки данных исследования

В Microsoft Excel была создана база данных и импортирована в необходимую статистическую программу. Данные исследования включали в себя как количественные, так и качественные признаки. Нормальность распределения количественных признаков, таких как: возраст, пол, длительность заболевания, лабораторных показателей определялись с помощью описательной статистики, путем сравнения значений средних арифметических с медианой, уровнем асимметрии и эксцесса; графическим методом, с помощью построения гистограмм.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics для Windows, версия 26 и R Studio Version 1.4.1717. Для непрерывных переменных с непараметрическим распределением указывали медианный и межквартильный размах (IQR), а для категориальных переменных - частоту и процент, а также результаты теста хи-квадрат, отношения шансов (OR) и 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ) для расчета риска. Непараметрические критерии Манна-Уитни (MW) использовался при сравнении двух или более групп, при описании наличия кардиологических маркеров у детей с корью. Множественный регрессионный анализ использовался для оценки влияния связанных с корью осложнений на продолжительность госпитализации и роли конкретных факторов риска в возникновении тяжелого исхода кори, определяемого как совокупность следующих факторов: длительное пребывания в больнице (верхний квартиль), необходимость искусственной вентиляции легких или смерть. Двусторонние значения $p \leq 0,001$, $p \leq 0,05$ считались статистически значимыми.

Основные формулы использованные в работе:

Показатель первичной заболеваемости рассчитывался по следующей формуле:

$$ПЗ = ЧЗ * 100\ 000 / СЧН, \text{ где:}$$

ПЗ – первичная заболеваемость;

ЧЗ – число впервые зарегистрированных заболеваний населения за год;

СЧН – среднегодовая численность населения.

Показатель общей болезненности рассчитывался по следующей формуле:

$$ОБ = ОЧЗ * 100\ 000 / СЧН, \text{ где:}$$

ОБ – общая болезненность;

ОЧЗ – общее число зарегистрированных заболеваний населения за год;

СЧН – среднегодовая численность населения

Коэффициент корреляции Пирсона, применяемый к совокупности, обозначается ρ и называется коэффициентом корреляции Пирсона совокупности. Для случайных величин X и Y формула вычисления коэффициента ρ представляется в следующем виде:

$$\rho_{X,Y} = \text{cov}(X, Y) / \sigma_X \sigma_Y$$

$$\chi^2 = \sum \frac{(f_o - f_e)^2}{f_e}$$

где σ_X , σ_Y – стандартные отклонения, соответствующие случайным величинам X и Y , а cov – коэффициент ковариации.

Критерий Фишера: критерий Фишера — статистический критерий для оценки значимости различия дисперсий двух случайных выборок. Для этого

$$F_{\phi} = \frac{\sigma_{\text{большая}}^2}{\sigma_{\text{меньшая}}^2}$$

вычисляется F-статистика.

Корреляционный анализ по методу Спирмена. Ранговая корреляция и коэффициент ранговой корреляции Спирмена

$$r_s = 1 - \frac{6(\sum d^2)}{n(n^2 - 1)}$$

n – отображает количество ранжируемых признаков;

d – не что иное как разность между рангами по двум переменным;

а $\sum(d^2)$ – сумма квадратов разностей рангов.

T-критерий Стьюдента (t-тест)

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

средняя (\bar{x}), стандартное отклонение (SD) и ошибка репрезентативности (m^r).

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Эпидемиологическая характеристика кори

Распространению кори в Республике Казахстан и ее заносу в регионы способствовало глобальное осложнение эпидемиологической ситуации в мире, в том числе в Европе. Несмотря на поставленную ВОЗ цель элиминации кори в Европейском регионе, в РК по-прежнему наблюдаются крупные общенациональные вспышки кори, в том числе 106,4% (n=16118) случаев, зарегистрированных в 2004-2007 годах, и 13,54% (n=2341) случаев, зарегистрированных в 2015 году [32, р. 354].

Общая заболеваемость корью в РК с 1998 по 2019 годы представлена на рисунке 2.



Рисунок 2 – Динамика заболеваемости корью в Республике Казахстан с 1998 года по 2019 год

На данной диаграмме отмечается наибольший рост заболеваемости за весь исследуемый период в 2004 году, где показатель составил 106,4% (n=16118). В связи с проведенной дополнительной иммунизацией в 2005 году отмечается снижение заболеваемости до 0,71%.

Временной отрезок с 2006 до 2014 годов характеризуется периодом благополучия и уровень зарегистрированных больных, составил от 0,7 до 1,9%. В 2015 году регистрируется подъем заболеваемости корью, когда общий показатель составил 13,54% (n=2341). Затем на фоне проведенной дополнительной иммунизации отмечается снижение случаев заболевания в период с 2016 г. по 2018 г. – от 0,7 до 3,2%. В дальнейшем, в 2018-2019 гг., опять фиксируется повышение показателей заболеваемости – до 81,9% (n=13312) (рисунок 2).

Согласно статистическим данным, заболеваемость корью в РК за 2018 г. составила 3,2 на 100 тыс. населения. Наибольший пик заболеваемости корью пришелся на 2019 год, где показатель заболеваемости вырос в 22 раза и составила 71,97 на 100 тыс. населения. В последующий 2020 год в мае месяце наметилась тенденция к снижению данного показателя в 4,2 раза, составив 17,21 на 100 тыс. населения. Нами была проведена суммарная оценка заболеваемости корью за два

года по Республике Казахстан - с ноября 2018 г. по 30 декабря 2019 г, за обозначенный период абсолютное количество заболевших в республике составило 13873 пациентов. Среди заболевших преобладали дети от 0 месяцев до 18 лет, составив 72,6% (n=10067) от общего числа заболевших. Анализ заболеваемости за исследуемый период показал, что корь в стране приняла вспышечный характер и наихудшие показатели отмечались в четырех регионах Казахстана: г. Нур-Султан и Шымкент, Мангистауской и Туркестанской областях.

Для оптимального восприятия показателей заболеваемости в регионах, нами обработаны статистические данные [106, с. 3-124] представленные здесь в виде картограммы (рисунок 3). Ранжирование данных проведено следующим образом: высокая интенсивность заболевания – регионы и города, где общее количество заболевших превысило 1000 человек – окрашивалась красным цветом, средняя интенсивность – регионы, где количество заболевших корью составило от 200 до 1000 – окрашена зеленым цветом, низкая интенсивность до 200 случаев – окрашена желтым цветом.



■ – более 1000 сл.: Нур-Султан – 3181; Шымкент – 3095; Мангистауская – 1428; Туркестанская – 1110; ■ от 200 до 1000 сл.: Алматы – 850; Атырауская – 775; Алматинская – 617; Кызылординская – 535; Карагандинская – 364; Жамбылская – 433; Акмолинская – 312; Актыубинская – 283; СКО – 280; Павлодарская – 208; ■ – до 200 сл.: Костанайская – 193; ЗКО – 122; ВКО – 87

Рисунок 3 – Заболеваемость корью по Республике Казахстан с ноября 2018 года по декабрь 2019 год.

Так, на рисунке 3 отмечены: заболеваемость корью высокой интенсивности, т.е. регионы и города, где общее количество заболевших превысило 1000 человек – это г. Нур-Султан – 22,9% (n=3181), г. Шымкент –

22,3% (n=3095), Мангистауская – 10,3% (n=1428) и Туркестанская – 8% (n=1110) области; заболеваемость корью средней интенсивности – регионы, где количество заболевших составило от 200 до 1 000: г. Алматы, Атырауская, Алматинская, Кызылординская, Карагандинская, Жамбылская, Акмолинская, Актюбинская, СКО и Павлодарская области; заболеваемость корью низкой интенсивности – регионы, где заболеваемость составила до 200 случаев: Костанайская, Западно-Казахстанская и Восточно-Казахстанская области.

Таким образом, заболеваемость корью в г. Нур-Султан составила 250,36, в Шымкенте – до 302,26, в Мангистауской области – 210,7, в Туркестанской области – 54,47 случаев на 100 000 население.

Помимо этого, нами также проведена оценка показателей заболеваемости корью у детей и взрослых в 2018 году в сравнении с 2019 годом, которая представлена на рисунке 4. Общее количество заболевших корью в 2018 году составило 576 случаев, из них 84% (n=484) – дети, 16% (n=92) – взрослые. В 2019 году общее количество заболевших корью выросло в 23 раза в сравнении с 2018 годом и составило 13297 случаев. Обращают на себя внимание изменения в возрастной структуре: так, в 2019 году количество заболевших детей снизилось с 84% до 72,6% (n=9441), но выросли показатели заболеваемости у взрослых – с 16% до 29% (n=3856) (рисунок 4).

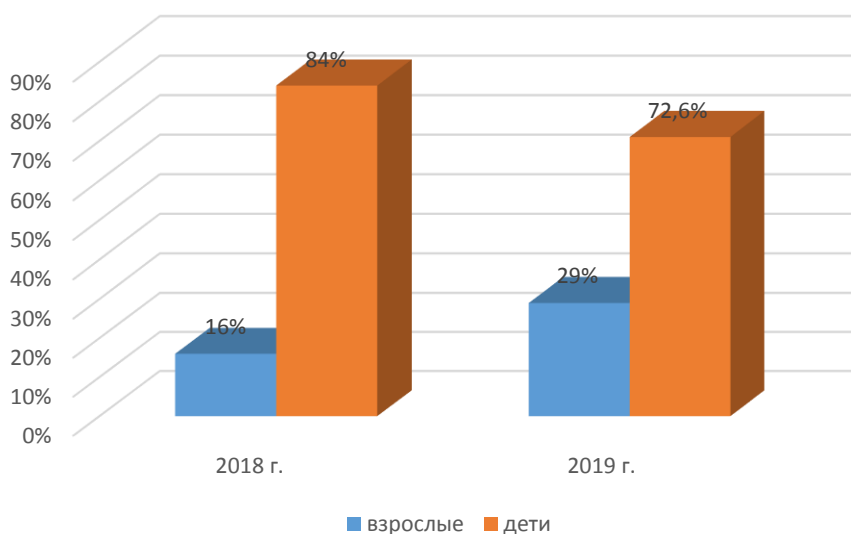


Рисунок 4 – Распределение больных корью за 2018 и 2019 гг.

Региональное распределение количества зарегистрированных случаев кори в 2018 году характеризуется тем, что наибольшее число от общего количества заболевших отмечено в г. Нур-Султан – 72,7% (n=419), г. Алматы – 9,7% (n=56), в Акмолинской – 5,6% (n=32), Туркестанской – 3,5% (n=20) и Алматинской – 2,1% (n=12) областях. Таким образом, количество заболевших на 100 000 населения составило: в г. Нур-Султан – 39,7, г. Алматы – 0,6, в Акмолинской – 4,33, Туркестанской – 1,01 и Алматинской областях – 0,59.

В 2019 году количество зарегистрированных случаев, как в регионах, так и в городах Нур-Султан и Алматы, существенно выросли. Так, в г. Нур-Султан абсолютные показатели общего количества заболевших составили 2762 напротив 419, то есть число заболевших выросло в 6,6 раза, в то время как относительные показатели, наоборот, снизились – с 73 до 20,8%. В г. Алматы, несмотря на снижение относительных показателей заболевания с 9,7 до 6%, абсолютное количество заболевших пациентов также имело тенденцию к росту, составив 794 против 56, что свидетельствует об увеличении количества больных корью в мегаполисе в 14,2 раза. В Акмолинской области количество случаев заболевания в абсолютных показателях характеризуется существенным ростом – 280 против 32, что указывает на повышение количества заболеваний в 8,8 раза, также отмечается тенденция к росту заболевания относительного показателя (5,6 против 2,1%) в 3,5 раза. В Туркестанской области отмечается увеличение как относительных – в 4,7 раза (3,5 против 8,2%), так и абсолютных показателей (1 090 против 20%) – в 54,5 раза, что свидетельствует о «вспышечном характере заболевания в данном регионе». В Жамбылской области увеличение абсолютных чисел составило 429 против 4, также относительный показатель составил 3,2 против 0,7%, что указывает об увеличении относительных показателей в 2,5 раза. В Северо-Казахстанской области отмечается увеличение количества как абсолютных (279 против 1), так и относительных показателей в 1,9 раза (2,1 против 0,2%). В Алматинской области в этот период отмечается двукратное увеличение относительных показателей заболеваемости корью (4,5 против 2,1%) и увеличение абсолютных показателей в 50,4 раза (605 против 12).

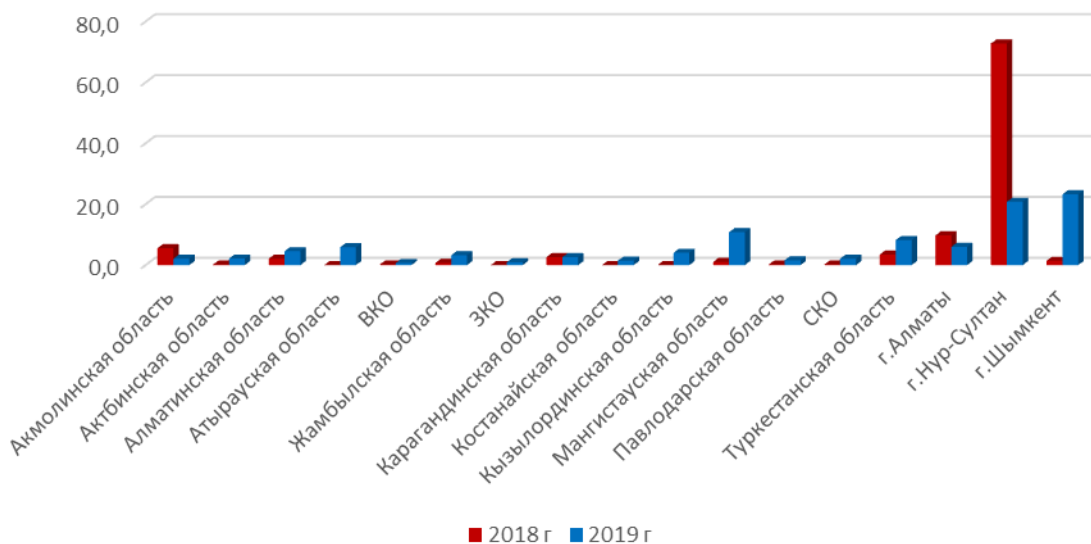


Рисунок 5 – Уровень распределения больных корью по регионам РК за 2018 год и 2019 год

В Мангистауской области наблюдалось увеличение абсолютных показателей заболеваемости в 237 раз (1422 против 6%) и относительных в 10 раз (10,8 против 1%). В Карагандинской области абсолютное количество

заболевших корью увеличилось в 23,2 раза (349 против 15%), тогда как относительный показатель составил 2,6% (Рисунок 5).

Стоит отметить, что регионы, где в 2018 году не отмечались случаи кори, в 2019 году также характеризуются регистрацией заболеваемости: в Атырауской – 5,8% (n=775), в Западно-Казахстанской – 0,9% (n=122), в Костанайской – 1,5% (n=193), в Кызылординской – 4% (n=525) областях, что свидетельствует о миграции вируса в другие области страны.

До введения массовой вакцинации корь была одним из типичных детских заболеваний, и более 90% населения имели иммунитет к 15 годам. Но она могла сопровождаться тяжелыми осложнениями, иногда приводя к летальному исходу [107, p. 587] Несмотря на то, что в период с 2000 по 2011 год во всем мире число смертей, связанных с корью, снизилось на 71%, вирус продолжает вызывать около 158 000 смертей ежегодно [108; 109, p. 373].

Таким образом, сравнительная оценка абсолютных и относительных показателей заболеваемости корью в стране обнаружила характерную интенсивную распространенность вируса по всем регионам РК. Показатели заболеваемости корью в стране в период с 1998 по 2019 годы характеризуются наибольшим подъемом в 2004 году, что составило 106,4% (n=16118). На фоне проведения дополнительной иммунизации в 2005-2006 гг., наблюдается снижение заболеваемости от 106,4% (n=16118) до 0,71% (n=109) в 2006 году, с последующим пиком до 13,54% (n=2341) в 2015 году, несмотря на снижение и относительную стабилизацию показателей благодаря стабильно высокому коллективному иммунитету. Но в последующие годы, когда количественные изменения параметров эпидемического процесса перешли в качественные, мы снова наблюдаем значительный рост заболевших, который в 2019 году составил 81,9% (n=13312). В 2019 году мы столкнулись с крупной вспышкой кори в РК, показатель который регистрировался в 22 раза выше в сравнении с 2018 годом. Известно, что корь высококонтагиозное заболевание, однако большое количество регистрации кори по всей видимости связана с циркуляцией диких штаммов вируса кори на территории РК, которые характеризуются высокой вирулентностью.

3.2 Молекулярно-генетическая характеристика вируса кори

Для достижения элиминации кори необходим высококачественный эпиднадзор за отдельными случаями, включая лабораторное подтверждение подозрительных случаев и генотипирование вирусов из подтвержденных случаев для отслеживания путей передачи.

Так, в нашем исследовании биологический материал от лабораторно подтвержденных случаев, направленный для молекулярно-генетической характеристики вирусов кори в Референс лабораторию по контролю за вирусными инфекциями филиала «Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга» РГП на ПХВ «НЦОЗ» МЗ РК (таблица 2), показал следующие результаты.

Таблица 2 – Молекулярно-генетическое исследование образцов (мочи) для выявления генетических линии штаммов вирусов кори в РК.

Регионы	Взято на исследование	Просеквировано	Результат
Акмолинская	4	2	D8, B3
Актюбинская	-	-	-
Алматинская	3	1	D8
Атырауская	-	-	-
ВКО	-	-	-
Жамбылская	3	2	D8, B3
ЗКО			
Карагандинская	1	1	B3
Костанайская	-	-	-
Кызылординская	-	-	-
Мангистауская	-	-	-
Павлодарская	-	-	-
СКО	1	0	0
Туркестанская	1	1	D8
Алматы	11	8	D8, B3
Нур-Султан	24	17	B3
<i>Итого</i>	<i>42</i>	<i>32</i>	<i>D8, B3</i>

Как отмечалось выше, по данным анализа генотипирования штаммы вируса кори (n=18 штаммов), выделенные в Республике Казахстан в период подъема заболеваемости, принадлежат к двум генотипам:

– генотипу D8 (9 шт.), из них к трем генетическим линиям «*MVs/Frankfurt Main.DEU/17.11/[D8]*» (1 шт.), «*MVs/Osaka.JPN/29.15/[D8]*» (4 шт.), «*MVs/Gir Somnath.IND/42.16/[D8]*» (4 шт.);

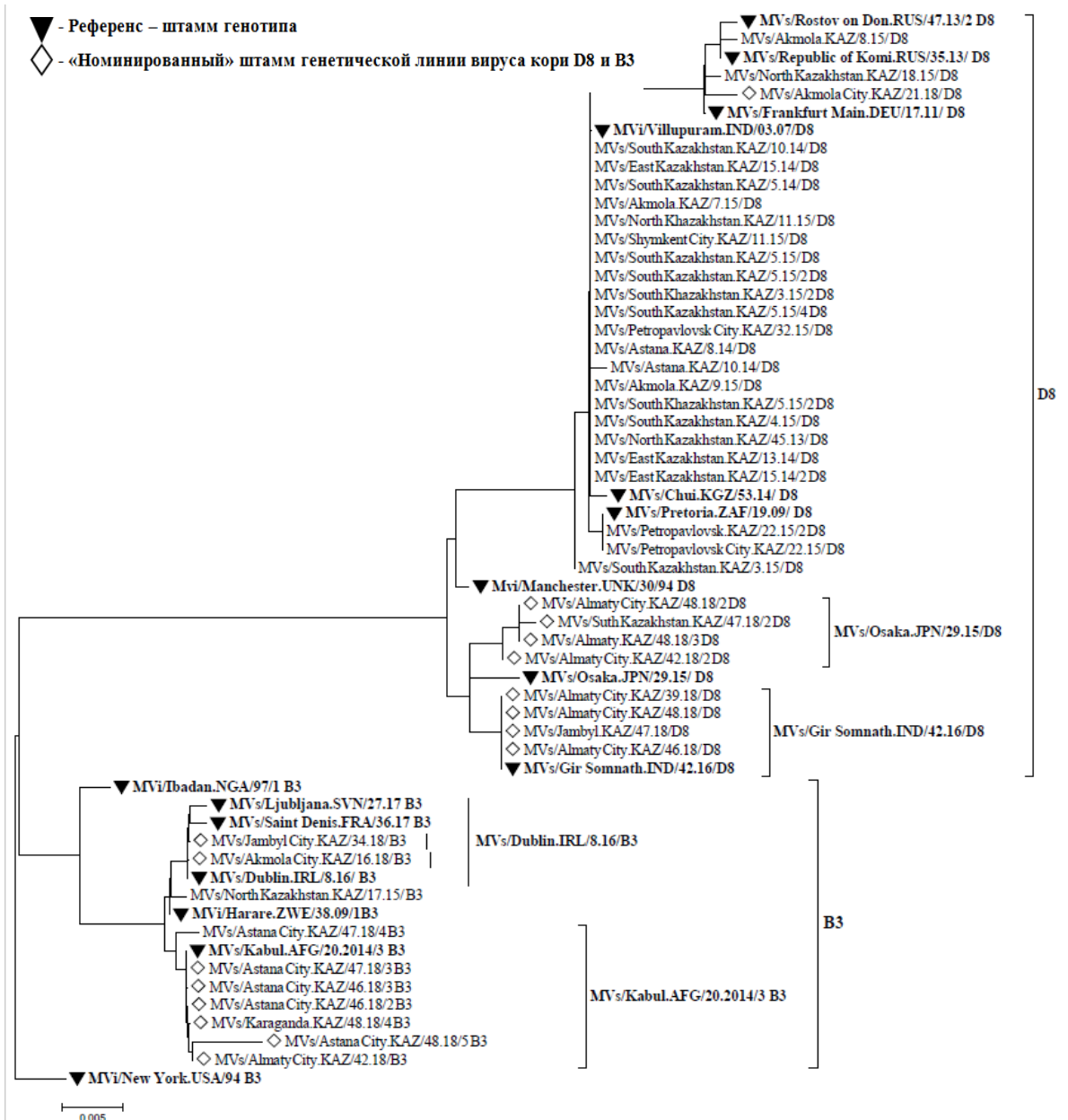
– генотипу B3 (9 шт.), из них к двум генетическим линиям «*MVs/Dublin.IRL/8.6/[B3]*» (2 шт.), «*MVs/Kabul.AFG/20.14/[B3]*» (7 шт.) (рисунок 5).

Генотип B3

При сравнении нуклеотидной последовательности девяти штаммов с нуклеотидными последовательностями справочно-эталонных штаммов генотипа B3 установлено, что:

– 2 штамма - из Акмолинской (*MVs/Akmola City.KAZ/16.18/*), Жамбылской (*MVs/Jambyl City.KAZ/34.18/*) областей - были практически идентичны штамму генотипа B3 генетической линии «*MVs/Dublin.IRL/8.16/*»;

– 7 штаммов из Карагандинской области (1 шт.), г. Алматы (1 шт.) и Астана (5 шт.) показали 99%-ную гомологию со штаммами генотипа B3 генетической линии «*MVs/Kabul.AFG/20.14/*» (Рисунок 6).



Дерево построено с использованием программы MEGA 7 по методу «ближайших соседей» (Neighbor – Joining). Статистическую достоверность кластеризации оценивали с использованием метода «множественных повторов» (bootstrap анализ, 500 повторов), (рисунок 6).

Рисунок 6 – Филогенетическое дерево штаммов вируса кори, выделенных в Республике Казахстан в 2018-2019 г. и близкородственных штаммов (база данных MeaNS)

Отметим, что генотип В3 эндемичен для стран Западной Африки, кроме того, локальные вспышки кори и спорадические случаи, связанные с импортированием из Африки, регулярно регистрируются в Западной Европе. [112]. Вариант вируса генотипа В3 начал активно циркулировать с конца 2018 года и продолжал распространяться в течение 2019 года, обуславливая вспышки кори. Выделенные генетические линии генотипа В3, ранее на территории Казахстана не выделялись [32, р. 357].

Штамм генетической линии «*MVs/Dublin.IRL/8.16/*», впервые выделенный в Ирландии (2016 г.), характеризовался широкой циркуляцией в ряде стран Европейского региона ВОЗ на протяжении 2016-2018 гг. (Ирландия, Италия, Румыния, Бельгия, Франция, Великобритания, эпизодически изолировались в Германии, Португалии, Испании, Сербии, Швейцарии, Швеции, Австрии, Финляндии). В РФ штамм данной линии активно циркулировал в Москве (июнь 2017 г. – январь 2018 г.), откуда, вероятно, был завезен в другие регионы России [16, р. 80] и в Казахстан.

Генетическая линия «*MVs/Kabul.AFG/20.14/*» генотипа В3, впервые выделенная в Афганистане в 2014 году, характеризуется высокой патогенностью и вирулентностью, агрессивность данной линии дает высокий уровень заболеваемости и летальности. Как выяснилось, данная генетическая линия «*MVs/Kabul.AFG/20.14/*» вызвала вспышку кори на территории Одесской области (Украина) - (более 47 тыс. человек) в 2018 г.

Генотип D8

Сравнение нуклеотидной последовательности девяти штаммов с нуклеотидными последовательностями справочно-эталонных штаммов генотипа D8 показал, что:

– 4 штамма – из Алматинской (1 шт.), Туркестанской (1 шт.) областей и г. Алматы (2 шт.) были практически идентичны штамму генетической линии «*MVs/Osaka.JPN/29.15/*»;

– 4 штамма – из Жамбылской области (1 шт.) и г. Алматы (3 шт.) – были близкородственны штамму генетической линии «*MVs/Gir Somnath.IND/42.16/*». Индигенная трансмиссия штаммов данной генетической линии наблюдается в Индии;

– 1 штамм из Акмолинской области был идентичен штамму генетической линии «*MVs/ Frankfurt Main.DEU/17.11/*».

При этом, штамм генетической линии «*MVs/Osaka.JPN/29.15/*» впервые выделен в Японии (2015) от случая кори, импортированного из Индонезии. Штаммы линии повторно изолировались в Японии на протяжении 2015-2017 гг., в 2016-2017 г. циркулировали в Австралии (импортирование в Индонезия, Таиланд) и Италии. Отдельные случаи и вспышки кори, связанные с циркуляцией штаммов данной линии, были зарегистрированы на протяжении 2016-2018 гг. в Австрии, Дании, Франции, Германии, Нидерландах, Испании, Швейцарии, Швеции, США, Малайзии, Южной Корее, Сингапуре, ЮАР, РФ.

Генетическая линия *D8* «*MVs/Frankfurt Main.DEU/17.11*» выделенная во Франкфурте-на-Майне (Германия) в 2011 году, активно циркулировала в странах европейского региона ВОЗ (Германия, Великобритания, Испания, Франция, Италия, Румыния, Швеция, Дания, Польша, Нидерланды, Португалия, Сербия, Македония, Австрия, Швейцария, Болгария, Ирландия, Турция, Грузия) эпизодически изолировались в некоторых других странах (США, Канада, Япония, Вьетнам, Австралия). В России наблюдалось неоднократное импортирование штаммов данной генетической линии на протяжении 2013-2018 гг. из стран Европейского региона ВОЗ [109, p. 374].

Надо отметить, что вышеуказанные генетические линии генотипа *D8* вируса кори ранее не циркулировали в Республике Казахстан, т.е. в данном случае имеет место независимое импортирование инфекции.

Как показывает практика, генотипирование вирусных штаммов особенно важно при достижении фазы элиминации, поскольку только вирусологический мониторинг позволяет документировать прерывание передачи ранее эндемичных генотипов, что является одним из основных показателей элиминации. Молекулярно-генетические исследования образцов, выделенных у больных корью в разных регионах, позволяют отслеживать циркуляцию вируса кори и его генетическую изменчивость, выявлять эндемичные штаммы, подтверждать прекращение их циркуляции, дифференцировать завезенные случаи, расследовать необычные случаи заболеваний, а также устанавливать связи и отслеживать пути передачи. Недавно созданная база данных «Средства» («Меры надзора за нуклеотидами») позволяет своим пользователям обмениваться информацией о последовательностях и автоматически загружать эту информацию в базы данных ВОЗ. Большинство генотипов имеют определенное географическое распределение, что позволяет отследить их циркуляцию.

В рамках нашего исследования было установлено, что впервые в Казахстане во время вспышки заболевания вирусы кори были обнаружены в генотипах *V3* и *D8*, полученных в результате изученных нами 20 случаев заболевания (рисунок 6). С помощью этого исследования вирусы генотипов *V3* и *D8* были впервые обнаружены в Казахстане во время вспышки. Тот факт, что этот генотип демонстрирует 99%-ную гомологию последовательности вирусам *V3*, обнаруженным в таких странах, как Ирландия, Италия, Румыния, Бельгия, Франция, Великобритания, Германия, Португалия, Испания, Сербия, Швейцария, Швеция, Австрия, Финляндия, и вирусам генотипа *D8*, обнаруженным в Австрии, Дании, Франции, Германии, Нидерландах, Испании, Швейцарии, Швеции, Соединенных Штатах, Малайзии, Южной Корее, Сингапуре, Южной Африке и Российской Федерации, указывает на то, что вспышка произошла с вирусами, импортированными из этих стран [109, p. 375].

Таким образом, данные генотипирования свидетельствуют о наличии в Республике Казахстан в 2018 году не менее 5-ти независимых эпизодов завоза инфекции из-за рубежа из разных источников.

3.2.1 Гендерная и возрастная характеристика кори у детей в Республике Казахстан

В Казахстане уровень показателя заболеваемости корью с ноября 2018 г. по 30 декабря 2019 г., составил 13873 случая, из них 72,6% (n=10067) – дети в возрасте от 0 месяцев до 18 лет. Нами проведен тщательный анализ возрастной и гендерной характеристики заболевших корью в стране пациентов в возрасте от 0 месяцев до 18 лет.

Так, в возрастной характеристике пациентов, представленной на рисунке 7, показатели распределились следующим образом: 0-11 мес. – 41% (n=4128), 12-23 мес. – 33% (n=3288), 24-60 мес. – 14,9% (n=1495), 6-14 лет – 9,6% (n=962), дети от 15-18 лет составили - 3% (n=316) случаев (рисунок 7).

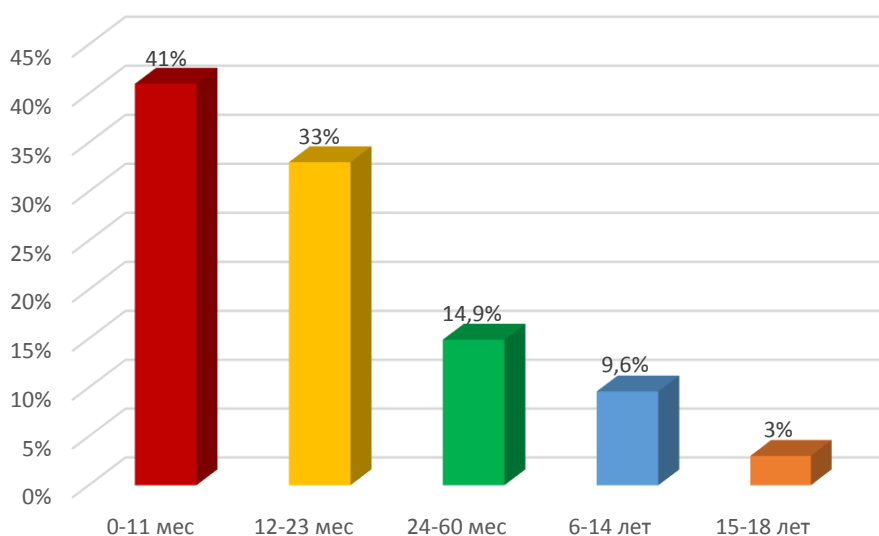


Рисунок 7 – Возрастная характеристика детей от 0 мес до 18 лет с корью в Республике Казахстан

Есть предположение, что причиной роста количества заболевших детей первого года жизни является отсутствие пассивного иммунитета – вероятно, матери этих детей не болели корью, либо не были вакцинированы. Тенденция к снижению заболеваемости в стране детей в возрасте старше 6 лет связана с тем, что, согласно календарю прививок, дети в РК с 6 лет получают ревакцинацию ККП.

При изучении гендерной характеристики заболевших корью детей нами выявлено, что мальчики более подвержены к вирусу кори, и это подтверждает исследование ученых, которые обнаружили более высокое развитие антител на внедренный вирус у женщин, чем у мужчин [113]. Как показано на рисунке 8, гендерная характеристика распределилась следующим образом: в возрасте от 0 месяца до 11 месяцев мальчики составили 40,6% (n=2364), девочки – 40,4% (n=1764), в возрастной категории от 12 месяцев до 23 месяцев пациентов мужского пола фиксировались 32,7% (1903), женского пола – 31,7% (1385), показатели в возрасте от 24 месяцев до 59 месяцев характеризовались

следующим образом: мальчики – 14,4% (n=838), девочки – 15% (657); пациенты мужского пола в возрасте от 5 до 14 лет составили 9,4% (n=546), девочки – 9,5% (n=415), а также в возрасте от 15 до 18 лет показатели детей мужского пола указали на 2,9% (n=168), женского пола составили - на 3,4% (n=148) (Рисунок 8).

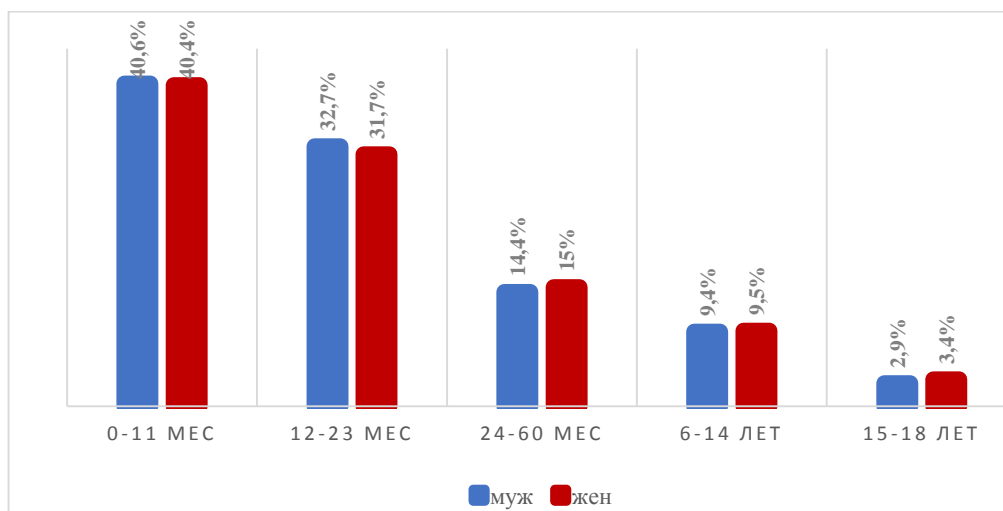


Рисунок 8 – Гендерная характеристика детей с корью от 0 месяцев до 18 лет в Республике Казахстан

Таким образом, при изучении возрастной структуры заболевших пациентов в РК выявлено, что дети в возрасте от 0-11 месяцев болеют корью чаще в сравнении с остальными возрастными группами – 41% (n=4128) ($p < 0,01$), возможно, это связано с тем, что матери данных детей не болели корью, или не привиты. Гендерная характеристика заболевших корью между мальчиками и девочками в РК, показала почти сходные результаты во всех возрастных категориях.

3.2.2 Показатель вакцинального статуса и заболевания корью в Республике Казахстан

В настоящее время ВОЗ рассматривает вакцинопрофилактику как одно из эффективных и рентабельных средств борьбы с инфекциями. Общеизвестно, что применение вакцин является ключевым звеном эпидемического благополучия страны [114, 115].

Высокая эффективность используемых противокоревых вакцин способствовала существенному снижению заболеваемости и смертности детского населения во всем мире. В 2016 г. в США при 95%-ной вакцинации детского населения была успешно достигнута элиминация кори на всей территории страны. В Европе на сегодняшний день, согласно статистическим данным ВОЗ, корь продолжает оставаться эндемическим заболеванием в 11 из 53 стран [116].

Стоит заметить, что из-за пандемии COVID-19 были перенесены 24 кампании вакцинации против кори, запланированные на 2020 г. в 23 странах мира, что лишь усугубило глобальные пробелы в иммунизации и подвергло риску инфицирования более 93 миллионов человек. Это были дополнительные

кампании, которые обычно проводились для вакцинации людей, не получивших корьсодержащие вакцины в рамках программ плановой иммунизации.

Как предполагают некоторые исследователи, в этой связи есть риск, что «несмотря на снижение числа случаев кори в 2020 г., по всему миру растет опасность новых вспышек, и ВОЗ прогнозирует новую вспышку кори в конце 2022 г.» [117].

Нами проведен анализ взаимосвязи вакцинации с ростом заболеваемости корью в период с ноября 2018 г. по декабрь 2019 года. В связи с чем изучался уровень охвата иммунизацией детей в возрастной категории от 0 месяцев до 18 лет. Результаты показали, что в исследуемых группах дети в возрасте от 0 до 11 месяцев не вакцинированы в 48,4% (n=4098), в возрасте от 12 до 23 месяцев в – 31,4% (n=2659), от 24 до 60 месяцев в – 11,5% (n=974), также пациенты в возрасте от 6 до 14 лет не получали вакцину ККП в 5,2% (n=439) и пациенты в возрасте от 15 лет до 18 лет – в 3,5% (n=289) (рисунок 9).

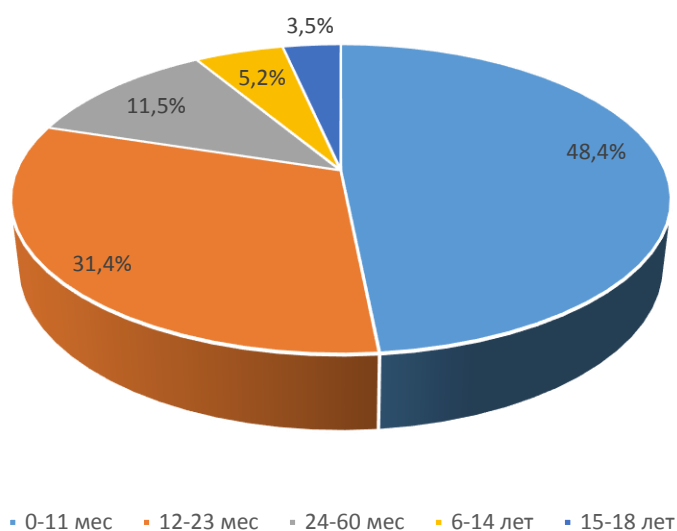


Рисунок 9 – Количество не привитых детей, заболевших корью в Республике Казахстан

При изучении причин отсутствия вакцинации установлено, что основной контингент заболевших детей до 1 года – 96% (n=3949) случаев – не были привиты в связи недостижением прививочного возраста, медицинский отвод зарегистрирован у 3% (n=123) пациентов, отказ родителей от вакцинации зафиксирован у 1% (n=26) пациентов. В категории детей возраста от 12 месяцев до 23 месяцев причины не полного охвата вакцинацией распределились следующим образом: самовольный отказ родителей от вакцинации – у 30% (n=794), зарегистрировано как медицинский отвод – у 70% (n=1865). В возрастной категории от 24 до 60 месяцев установлено, что данные дети не были привиты по причине медицинского отвода – их 39,3% (n=383), отказ зарегистрирован у 60,7% (n=591). Дети в возрасте от 6 до 14 лет не прививались в связи с медицинским отводом в 24,6% (n=108), отказ от вакцинации отмечен у

75,4% (n=331), также в категории от 15 до 18 лет – отказ от вакцинации зарегистрирован у 64,3% (n=18) и медицинский отвод – у 35,7% (n=10) детей (рисунок 10) [118].

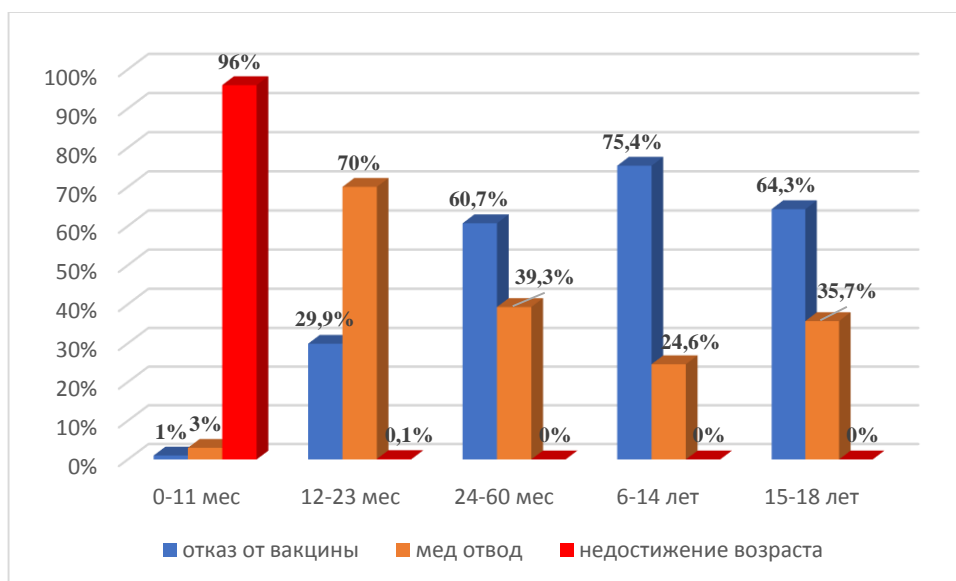


Рисунок 10 – Причины отсутствия вакцинации у детей за 2018-2019 гг. в Республике Казахстан

Данные наших исследований еще раз подтверждают, что вакцинация – это больше, чем просто личный выбор. Решение отказаться от вакцинации или отложить ее оказывает отрицательное влияние не только на личное, но и на общественное здоровье.

3.2.3 Возрастная и гендерная характеристика заболевших детей корью по г. Нур-Султан

Для удобства исследования все анализируемые группы были распределены по возрасту следующим образом: от 1 до 11 мес., от 12 мес до 47 мес., от 48 мес до 120 мес. (таблица 3). Возрастная характеристика исследуемых пациентов за период с 2018 по 2020 годы характеризовалась следующим образом: средний возраст детей в основной группе составил 25,3 мес. ($25,3 \pm 1,7$), в контрольной группе средний возраст детей составил 31,3 мес ($31,3 \pm 2,3$). Общее количество пациентов – 338 пациентов, в обеих группах средний возраст составил 28,5 мес. ($28,5 \pm 1,5$).

По некоторым данным, корь одинаково влияет на мужчин и женщин, но наши изыскания и общенациональные данные о распространенности кори CDC за 2001-2015 годы свидетельствуют о незначительной предрасположенности мужского пола (52,9%) к заболеванию корью [119]. И в то время как некоторые источники отмечали более высокие показатели осложнений и смертности у женщин по сравнению с мужчинами [120], другие не обнаружили существенной разницы [121].

Таблица 3 – Возрастная характеристика исследуемых пациентов

Месяцы	Основная группа ¹ (n= 158), 25 ±21		Контрольная группа ² (n=180), 31 ±30		Всего (n=338), 29 ± 27	
	абс	%	абс	%	абс	%
0-11	44	28	49	27,2	93	27,5
12-47	91	58	96	53,4	187	55,3
48-120	23	14	35	19,4	58	17,2
Средний возраст	25,3		31,3		28,5	
Примечания:						
1. Здоровые дети с диагнозом «Корь» без преморбидного фона						
2. Дети с диагнозом «Корь» с преморбидным фоном						

В нашем исследовании гендерная характеристика, показала что среди пациентов, заболевших корью в г.Нур-Султан, преобладали дети мужского пола, составляя в основной группе в возрасте от 0-11 мес. 15,2% (n=124), от 12-47 мес. 31,6% (n=50), в возрасте от 48-120 мес. 8,9% (n=14); пациенты женского пола в основной группе распределились следующим образом: в возрасте от 0-11 мес. составили 12,7% (n=20), в возрасте от 12-47 мес. 25,9% (n=41), в возрасте от 48-120 мес. 5,7% (n=9).

В контрольной группе гендерная характеристика выглядела следующим образом: пациенты мужского пола в возрасте от 0-11 мес. составили 13,9 (n=25), в возрасте 12-47 мес. 35% (n=63), в возрасте от 48-120 мес. – 8,9% (16); пациенты женского пола в возрастной категории от 0-11 мес. составили 13,3% (n=24), в возрасте от 12-47 мес. – 18,3% (n=33) и в возрасте от 48-120 мес. девочки составили 10,6% (n=19) (таблица 4).

Таблица 4 – Гендерная характеристика исследуемых пациентов

Месяцы	Основная группа ¹ (n=158)				Контрольная группа ² (n=180)				Всего (n=338)			
	мужской		женский		мужской		женский		мужской		женский	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
0-11	24	15,2	20	12,7	25	13,9	24	13,3	49	14,5	44	13
12-47	50	31,6	41	25,9	63	35	33	18,3	113	33,4	74	21,9
48-120	14	8,9	9	5,7	16	8,9	19	10,6	30	8,9	28	8,3
Примечания:												
1. Здоровые дети с диагнозом «Корь» без преморбидного фона.												
2. Дети с диагнозом «Корь» с преморбидным фоном												

Таким образом, среди исследуемых детей больше половины составили пациенты в возрасте от 12 до 47 месяцев: основной группе – 58% (n=91), в контрольной группе – 53,4% (n=96). Гендерная характеристика показала незначительное преобладание пациентов мужского пола, которые составили 56,8% (n=192).

3.2.4 Вакцинальный статус детей пролечившихся в МГДБ №3 с диагнозом корь

Как описывалось ранее, вакцинированные дети с преморбидным фоном, в связи низкой репрезентативностью, были исключены из исследования. При изучении вакцинального статуса пациентов контрольной группы выявилось, что однократную дозу вакцины получили 9,3% (n=17), двукратную дозу вакцины ККП получили 0,3% (n=1) и 94,7% (n=320) пациентов было не привиты (p<0,05) (таблица 5).

Таблица 5 – Вакцинальный статус детей, заболевших корью по г.Нур-Султан (Точный критерий Фишера)

Вакцинальный статус	Основная группа (n=158)	Контрольная группа (n=180)	Общий (n=338)	p
Не вакцинированы	158 (100%)	162 (90%)	320 (94,7%)	<0,05
Вакцинированы однократно	0 (0%)	17 (9,3%)	17 (5%)	
Вакцинированы двукратно	0 (0)	1 (0,5%)	1 (0,3%)	

При детальном изучении причин отсутствия вакцинации нами получены следующие результаты. В основной группе: недостижение вакцинального возраста – 26,6% (n=42), медицинский отвод – 31% (n=49), отказ от вакцинации – 42,4% (n=67); в контрольной группе: недостижение вакцинального возраста – 32,2% (n=58), медицинский отвод – 12,2% (n=22), отказ от вакцинации – 55,6% (n=167) (таблица 6).

Таблица 6 – Причины отсутствия вакцины ККП детей, заболевших корью по г. Нур-Султан (Хи квадрат Пирсона)

Причины неполучения вакцины ККП	Основная группа (n=158)	Контрольная группа (n=180)	Общий (n=338)	X ²	p
Недостижение возраста	42 (26,6%)	58 (32,2%)	100 (29,6%)	18	<0,001
Медицинский отвод	49 (31%)	22 (12,2%)	71 (21%)		
Отказ от вакцинации	67 (42,4%)	100 (55,6%)	167 (49,4%)		

Исходя из результатов наших экспериментальных исследований и итогов многочисленных разработок других ученых, делаем вывод, что для осознания риска заражения вирусом кори необходимо повышать уровень значимости вакцинации у нашего населения, проводя санитарно-просветительную работу, поскольку на сегодняшний день имеются множественные доказательства того, что с помощью эффективных комбинированных вакцин можно добиться

элиминации кори во всем мире. Кроме того, следует определить области с неадекватной иммунизацией, повысить осведомленность труднодоступного населения, чтобы способствовать росту их культуры поведения в отношении вакцинации, а также повторить кампанию вакцинации против кори, чтобы охватить всех детей, провести дальнейшие исследования на уровне сообществ для выявления иммунологических статусов и причин неэффективности вакцины.

Принято считать, что важной вехой на пути к элиминации кори является достижение 95%-ного охвата вакцинацией 2 дозами ККП, но это должна быть актуальная национальная задача, а не только рекомендация на бумаге. При этом финансовые штрафы могут быть эффективной мерой в комплексной программе обязательной вакцинации, хотя они должны сопровождаться и другими мерами, включая стабильную поставку вакцин и популяризацию вакцинации, в том числе среди антивакцинаторов.

Таким образом, по данным иммунизации детей заболевших корью нами выявлено что дети с неблагоприятным преморбидным фоном не получали вакцину ККП в 100%, уровень вакцинации детей контрольной группы составили 10%. Структура отсутствия вакцинации пациентов обеих групп выглядела следующим образом: отказ от вакцинации – 49,4% ($p < 0,05$) случаев, недостижение прививочного возраста – 29,6% ($p < 0,001$), медицинский отвод – 21% ($p < 0,01$).

3.2.5 Сравнительная характеристика течения кори у детей в зависимости от циркулировавших штаммов в г. Нур-Султан

В таблице 7 приведен анализ течения кори у детей в зависимости от циркулировавших штаммов в г. Нур-Султан за 2004-2005, 2013-2014, 2018-2019 годы.

Таблица 7 – Течение кори у детей в зависимости от циркулировавших штаммов в г. Нур-Султан

Исследуемые годы		2004-2005	2014-2015	2018-2019
1		2	3	4
Штамм		-	D8, H1	D8, B3
Генетические линии	D8	-	MVi/Villupuram.I ND/03.07./D8 (12 detections), MVs/Sohar.OMN/23.12/D8 (1 detection), MVs/Republic of Komi.RUS/35.13/D8, MVs/Pretoria.ZAF/19.09./D8	«MVс/Frankfurt Main.DEU/17.11/[D8]» «MVс/Osaka.JPN/29.15/[D8]» «MVс/Gir Somnath.IND/42.16/[D8]»

Продолжение таблицы – 7

Исследуемые годы		2004-2005	2014-2015	2018-2019
1		2	3	4
Штамм		-	D8, H1	D8, B3
	B3	-	-	«MVs/Dublin.IRL/8.6/[B3]» «MVs/Kabul.AFG/20.14/[B3]»
	H1	-	“MVi/Hunan.CHN/97/7”	-
Заболеваемость в РК на 100 тыс населения		106,4	13,3	71,97**
Заболеваемость в г. Нур-Султан на 100 тыс населения		306,4	45,9	250,36**
Летальность на 100 тыс населения		-	-	0,15
Летальность среди детей по г. Нур-Султан		-	-	0,5
Возраст заболевших	до 1 года, %	60	51,3	27,5
	1-6 лет, %	22,4	44,6	55,3
	7-18 лет, %	17,6	4	17,2
Гендерный состав	Мальчики, %	49	46,7	56,8
	Девочки, %	51	53,3	43,2
Степень тяжести, %	ср.ст	91,7	90,5	11,7
	тяж.ст	7,2	8,5	84,2**
	кр.тяж.ст	1,1	1	4,1**
Проявления течения кори и осложнения, %	Пневмония	74	46,7	52**
	Ларинготрахеит	4,4	1,2	6,8
	Диареи	30,9	4,6	10,6
	Отит	1,1	2	1,2
	ОРДС	-	-	5*
	Миокардит	-	-	5,7**
	Энцефалит	-	-	1,3*
ПСПЭ	-	-	1,3*	
ОРДС- Острый респираторный дистресс-синдром ПСПЭ- Подострый склерозирующий панэнцефалит Примечания: * – P<0,05; ** – P<0,001				

По результатам анализов выяснилось, что в 2004-2005 исследуемых годах генотипирование штамма кори не проводилось, однако показатель заболеваемости корью по республике и г. Нур-Султан был выше в 8 (106,4) и 6,8 (13,3) раза соответственно в сравнении с 2014-2015 годами, и в 1,5 и 1,2 раза в сравнении с 2018-2019 годами. Возрастные показатели: наивысший рост заболевания у детей до года, составивший 60%, 1-6 лет – 22,4%, 7-18 лет – 17,6%. Заболевание протекало со средней степенью тяжести у 91,7% пациентов, с тяжелой степенью – у 7,2%, с крайне тяжелой степенью – у 1,1%. При этом

наблюдались следующие осложнения болезни: пневмония – у 74%, ларинготрахеит – у 4,4%, диарея – у 30,9%, отит – у 1,1%. За данный период вспышки кори летальность не регистрировалась [122].

Как указывалось выше, в 2014-2015 годах наблюдалась циркуляция штаммов D8 (MVi/Villupuram.IND/03.07./D8 (12 detections), MVs/Sohar.OMN/23.12/D8 (1 detection), MVs/ Republic of Komi.RUS/35.13/D8, MVs/Pretoria.ZAF/19.09./D8.), H1 (“MVi/Hunan.CHN/97/7”). Показатель заболеваемости корью по республике и по г. Нур-Султан составил 13,3 и 17,97 соответственно на 100 тыс. населения. Течение кори при циркуляции данных штаммов протекало со средней степенью тяжести у 90,5%, с тяжелой степенью – у 8,5% и с крайне тяжелой степенью – у 1%. Возрастные показатели следующие: дети до года составили 51,3%, 1-6 лет – 44,6%, 7-18 лет – 4%. Также регистрировались осложнения: пневмония – у 46,7% пациентов, ларинготрахеит – у 1,2%, диарея – у 4,6%, отит – у 2%. В обоих периодах подъема кори (2004-2005 гг.; 2014-2015 гг.) наблюдалась незначительная тенденция роста заболеваемости среди девочек – 51 и 53,3% соответственно. Следует отметить, что летальность за данные периоды также не фиксировалась [123].

Выше отмечалось, что в 2018-2019 гг. в Казахстане регистрировались штаммы D8 («MVs/Frankfurt Main.DEU/17.11/[D8]» «MVs/Osaka.JPN/29.15/[D8]» «MVs/Gir Somnath.IND/42.16/[D8]»), B3 («MVs/Dublin.IRL/8.6/[B3]» «MVs/Kabul.AFG/20.14/[B3]») [124]. Так, генетические линии генотипа B3 характеризовались особой агрессивностью и патогенностью в странах Европы, где фиксировалось большое количество заболеваемости и летальности в 2017-2018 годах [125, 126]. Показатель заболеваемости корью в общем по республике и по г. Нур-Султан в эти годы составил 71,97 и 250,36 соответственно на 100 тыс. населения [127]. Результаты возрастных показателей: дети до года составили 27,5%, 1-6 лет – 55,3%, 7-18 лет – 17,2% [128, 129]. По гендерной характеристике преобладали мальчики и составили – 56,8%. Заболевание протекало со средней степенью тяжести у 11,7%, показатели тяжелого и крайне тяжелого течения составили 84,2 и 4,1% соответственно. Осложнения в виде пневмонии наблюдались в 52% случаев, ларинготрахеита – в 6,8%, диареи – в 10,6%, отита – в 1,2%. Наряду с этим, регистрировались осложнения в виде ОРДС (5%), миокардита (5,7%) и энцефалита (1,3%), ПСПЭ (1,3%), которые ранее не фиксировались.

Таким образом, анализ течения кори у детей в зависимости от циркулировавших штаммов в г. Нур-Султан показал, что в 2018-2019 годах был выявлен генотип B3 с генетическими линиями «MVs/Dublin.IRL/8.6/[B3]» «MVs/Kabul.AFG/20.14/[B3]», который в ряде стран характеризовался высокой вирулентностью и патогенностью [125, р. 704-709; 126, р. e80-1-y80-7]. Так, заболеваемость корью в г. Нур-Султан зарегистрирована в 250,36 случаях на 100 тыс. населения, летальность составила 0,5%. Тяжесть течения заболевания характеризовалась в основном тяжелой степенью тяжести, составив 84,2% ($p < 0,001$). Помимо того, в основной группе регистрировались течения тяжелой формой кори и осложнения в виде ОРДС (2,4%), миокардита (5,7%), энцефалита

(1,7%) и ПСПЭ (1,7%), которые в предыдущих вспышках заболевания не наблюдались.

В связи с внесением в календарь вакцинации РК дополнительной иммунизации против кори детей в 9 месяцев и усилением мер эпиднадзора во время вспышек в 2018-2020 гг., в последние годы отмечается тенденция к снижению и регистрация спорадических случаев заболеваемости корью.

Следует отметить, что анализ собственных наблюдений и литературные данные по кори за исследуемый период позволяют утверждать, что клинические проявления кори на современном этапе не претерпели значительных изменений. Корь сохраняет свойственные ей классические клинические симптомы, а также стадийность и этапность инфекционного процесса.

В рамках нашего исследования в большинстве случаев атипичная клиника наблюдалась в группе детей с неблагоприятным преморбидным фоном, что требовало более пристального внимания к данной категории детей. Вследствие чего нами была проанализирована степень тяжести заболевания детей с корью при наличии и отсутствии неблагоприятного преморбидного фона. С учетом включения в исследование только детей в тяжелом состоянии, зафиксировано, что тяжелая степень заболевания в основной группе пришлась на долю 38,5% детей (n=130), в контрольной – на 53,3% (n=180), крайне тяжелое состояние отмечалось у 8,3% пациентов с основной группы (n=28), летальный исход регистрировался у 7,4% (n=25) пациентов с основной группы.

3.2.6 Клинико-лабораторная характеристика кори у пациентов, госпитализированных в МГДБ №3

В рамках исследовательской работы анализировались все обнаруженные у пациентов клинические проявления и симптомы заболевания кори, которые были объединены и условно обозначены нами как «синдромы» (таблица 8):

- синдром интоксикации, включающий в себя повышение температуры тела, её длительность и интенсивность;

- синдром поражения кожи или экзантемы, сформированный на основании наличия у пациентов макулопапулёзной или гиперпигментированной сыпи;

- синдром поражения органов зрения с учетом наличия у детей явлений конъюнктивита – светобоязни, слезотечения, гиперемии конъюнктивы и гнойного отделяемого из глаз;

- катаральный синдром, в который были отнесены проявления ринита, заложенности носа, гиперемия зева; синдром поражения органов дыхания – кашель, одышка, проявления дыхательной недостаточности, астмоидное дыхание, осиплость голоса;

- синдром поражения ССС проявлялся в случаях наличия признаков миокардита, таких как тахикардия, брадикардия, аритмия, увеличение размеров сердца, гипо-/гипертензия, нарушение проводимости;

- в синдромокомплекс поражения ЦНС отнесены такие симптомы, как болезненная раздражимость, угнетенное сознание и наличие очаговой симптоматики;

– отдельно выделен синдром поражения ЖКТ с наличием диареи, тошноты, рвоты, болей в животе и эпигастральной области, синдром поражения органов слуха в виде отита, а также астено-вегетативный синдром с наличием признаков слабости, вялости, недомогания и снижения аппетита. (Таблица 8)

Таблица 8 – Синдромы поражения органов и систем при кори у детей

Синдромы			Основная группа ¹ (n=158)		Контрольная группа ² (n=180)		Всего (n=338)	
			абс	%	абс	%	абс	%
Интоксикационный	Субфебрильная		21	13,3	13	7,2	34	10
	Фебрильная		109	69	127	70,5	236	69,8
	Гектическая		28	17,7	40	23	68	20,1
Катаральный			101	63,9	142	78,9	243	71,9
Астено-вегетативный			153	96,8	175	97,2	328	97
Респираторный (синдром поражения дыхательных путей)	Пневмония	Коревая	20	12,6	12	6,6	32	9,5
		Бактериальная	32	20,3	18	10	50	14,8
	ОРДС		8	5%	-	-	8	2,4
	Острый простой бронхит		11	7%	13	7,2	24	7,1
	Бронхиолит		2	1,3	1	0,5	3	0,9
	Ларинготрахеит		3	1,9	9	4,9	12	3,5
	Обструктивный бронхит		4	2,5	5	2,7	9	2,7
Экзантема (Синдром поражения кожи)	Макулопапулезная сыпь		86	54,4	137	76,1	223	66
	Гиперпигментированная сыпь		61	38,6	82	45,5	143	42,3
Синдром поражения ЦНС	Энцефалит		2	1,3	-	-	2	0,6
	ПСПЭ		2	1,3	-	-	2	0,6
Синдром поражения ССС			9	5,7	-	-	9	2,7
Синдром поражения органов зрения			57	36	38	21,1	95	28,1
Синдром поражения органов слуха			3	1,9	1	0,5	4	1,2
Синдром поражения ЖКТ			20	12,6	16	8,9	36	10,6

Помимо прочего, учитывая цикличность течения кори, нами проанализированы сроки госпитализации в зависимости от периода заболевания.

Так, инкубационный период при кори, длящийся от 7 до 21 дней (в среднем 13-14 дней) [50, р. 472-474], сменяется периодом катаральных проявлений и характеризуется повышением температуры тела, усилением катарально-респираторных проявлений и наличием триады Стивенса: грубый кашель, ринит и конъюнктивит [51, р. 1209-1212]. На рисунке 11 указан посуточный мониторинг госпитализации пациентов в МГДБ №3. Учитывая сходство клинических проявлений катарального периода с аллергическими и вирусными инфекционными заболеваниями (аденовирусная инфекция, острый бронхит, аллергический конъюнктивит и т.д.), процент госпитализации в первые и вторые сутки заболевания, как в основной, так и в контрольной группе был не очень

высок – 8% (n=12) и 5% (n=9) соответственно, на вторые сутки в основной группе показатель госпитализации составил 8% (n=9), в контрольной группе – 11% (n=19).

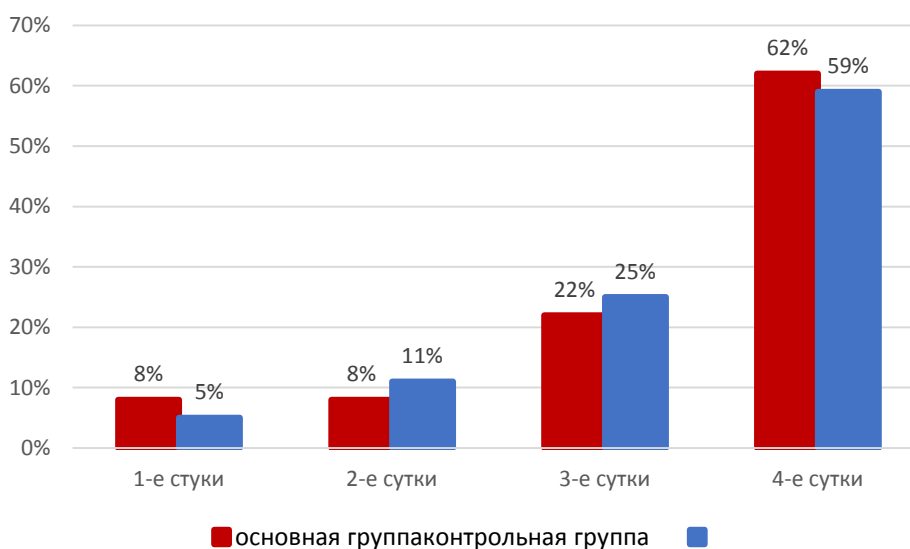


Рисунок 11 – Посуточный мониторинг показателей госпитализации пациентов с корью в МГДБ №3

Тенденция к нарастанию случаев госпитализации наблюдалась в последующие сутки заболевания, что соответствует 3-4 дню кори и характеризуется этапным появлением экзантемы и усилением катаральных проявлений, так максимальное количество пациентов в обеих исследуемых группах госпитализировано на 4 сутки, которые составили в основной группе 22% (n=32), в контрольной группе – 25% (n=45). Учитывая развитие симптомов тяжелого течения кори в виде коревой пневмонии, ларинготрахеита, бронхита и т.д., на 4-е сутки количество поступивших в стационар детей с подозрением на корь увеличилось в 3 и 2,3 раза соответственно, составив 62% (n=102) в основной группе и в контрольной группе – 59% (n=107) (рисунок 11).

Одним из доминирующих синдромов кори является синдром интоксикации, который характеризуется наличием лихорадки разной степени выраженности. В таблице 8 представлены результаты нашего исследования, где было установлено, что повышение температуры тела у пациентов регистрировались в 100% случаев (таблица 9).

Так, характер лихорадки в возрастной категории от 0 до 11 месяцев в основной группе был сопоставим с контрольной группой, что составило 65,9% (n=29) и 65,3% (n=32), и может говорить об адекватной реакции организма на течение вирусной инфекции у детей без наличия отягощенного преморбидного фона. При анализе выраженности лихорадки у детей в возрастной категории от 12 до 47 месяцев в основной группе наблюдалось преобладание субфебрильной температуры – 8,8% (n=8), т.е. в 1,6 раз выше в сравнении с контрольной группой, где она составила 5,3% (n=5), что косвенно подтверждает признаки

иммунодефицитного состояния у детей с неблагоприятным преморбидным фоном.

Таблица 9 – Наличие лихорадки у детей с корью

Месяцы	Основная группа						Контрольная группа					
	субфебрильная (37,0-37,9с)		фебрильная (38-38,9с)		гектическая (39-40 и выше)		субфебрильная (37,0-37,9с)		фебрильная (38-38,9с)		гектическая (39-40 и выше)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
0-11 мес.	8	18,2	29	65,9	7	15,9	8	16,3	32	65,3	9	18,4
12-47 мес	8	8,8	69	75,8	14	15,4	5	5,3	73	76	18	18,7
48-120 мес.	5	21,7	11	47,8	7	30,5	0	0	22	62,9	13	37,1

У детей в возрасте от 48 до 120 месяцев в показателях выраженности лихорадки отмечаются значительные различия: субфебрильная температура не отмечалась в контрольной группе, тогда как в основной группе она наблюдалась у 21,7% (n=5), фебрильная и гектические показатели температуры были выше в контрольной группе в 1,3 раза и 6,6 раза соответственно.

Известно, что температурная реакция при инфекционных заболеваниях является показателем борьбы организма с инфекцией. Вместе с тем, при вирусных инфекционных заболеваниях необходимо фиксировать длительность температурной реакции, чтобы проследить эффективность проводимого лечения и риск наложения вторичной бактериальной флоры.

Анализ продолжительности лихорадки в исследуемых группах также имели статистически достоверно значимые отличия. Так, в основной группе у детей с фоновой патологией температурная кривая наблюдалась до 3-х дней (SD = 2±1) у 2% (n=3), в контрольной группе – у 4% (n=4) пациентов, от 3-5 дней (SD=3±1) – в основной группе у 62% (n=97), а в контрольной группе – у 93% (n=167) пациентов в течение 6-7 дней (SD = 5±1); лихорадка длилась в основной группе у 28% (n=45), а в контрольной – у 2% (n=4) пациентов, 7 и больше дней (SD=8±2) – в основной группе у 8% (n=13) и в контрольной группе у 1% (n=2) (p<0,001) пациентов. Обращает на себя внимание и то, что в основной группе почти у 1/3 пациентов лихорадка сохранялась до 6-7 дней, что может свидетельствовать о присоединении вторичной микробной флоры и риска развития осложнений в виде ОРДС и миокардита у детей с неблагоприятным преморбидным фоном (рисунок 12).

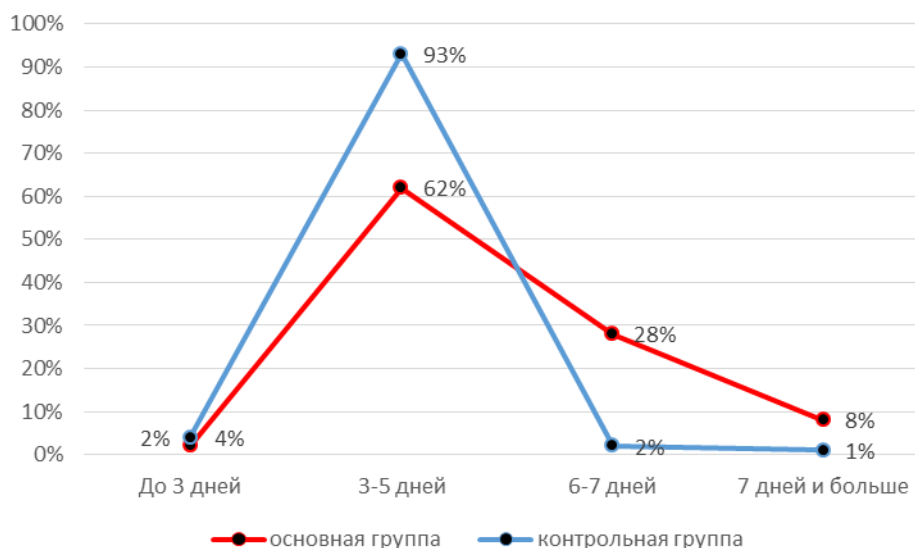


Рисунок 12 – Продолжительность температурной реакции у пациентов с корью

Наряду с синдромом интоксикации нами проведен анализ катаральных проявлений (таблица 10), которые описываются в литературе как триада Стимсона и проявляются в виде грубого кашля, конъюнктивита, ринита. Наиболее часто «триада» (кашель+конъюнктивит+ринит) регистрировалась в возрастной категории 0-11 месяцев в обеих группах (38,6%; 42,9%), по сравнению с другими комбинациями катаральных проявлений (кашель+конъюнктивит, кашель+ринит). В контрольной группе у более чем половины пациентов типичные проявления кори в продромальный период отмечались в возрасте 12-47 (65,6%) и 48-120 (65,7%) месяцев, что подтверждало типичное гладкое течение инфекции у детей без наличия преморбидного фона. Следует отметить, что в основной группе катаральный период длился $10 \pm 2,5$ ($p < 0,001$) суток, тогда как в контрольной группе он составил $4 \pm 1,5$ суток, что подтверждает ослабленный или отсроченный иммунный ответ на внедренный вирус кори у детей с отягощенным преморбидным фоном.

Таблица 10 – Наличие симптомов катаральных проявлений кори у детей (триада Стимсона) пролеченных в МГДБ№3 г. Нур-Султан

Симптомы	Основная группа n=158			Контрольная группа n=180		
	0-11 мес. (n=44)	12-47 мес. (n=91)	48-120 мес. (n=23)	0-11 мес. (n=49)	12-47 мес. (n=96)	48-120 мес. (n=35)
Кашель+конъюнктивит+ринит	(n=17) 38,6%	(n=23) 25,3%	(n=7) 30,4%	(n=21) 42,9%	(n=63) 65,6%	(n=23) 65,7%
Кашель+конъюнктивит	(n=12) 27,4%	(n=37) 40,7%	(n=8) 34,8%	(n=13) 26,5%	(n=18) 18,7%	(n=7) 20%
Кашель+ринит	(n=15) 34%	(n=31) 34%	(n=8) 34,8%	(n=15) 30,6%	(n=15) 15,6%	(n=5) 14,3%

В клинической картине кори в продромальный период возможно появление пятен Бельского – Филатова – Коплика, как одного из ранних патогномоничных признаков инфекции [130]. В нашем исследовании данное проявление у госпитализированных наблюдалось преимущественно на 2-3 сутки заболевания в основной группе у 46,8% пациентов, в контрольной – у 53,2%. Учитывая поступление пациентов в стационар в более поздние сроки, энантема отсутствовала у большинства заболевших.

Далее, после продромального периода следовал период разгара (5-10 сутки) заболевания, который характеризовался появлением синдрома сыпи. Характер сыпи у исследуемых пациентов указан в таблице 11.

Таблица 11 – Характер сыпи при кори у исследуемых детей

Синдром	Основная группа n=145			Контрольная группа n=180			p
	0-11 мес. (n=37)	12-47 мес. (n=82)	48-120 мес. (n=26)	0-11 мес. (n=52)	12-47 мес. (n=92)	48-120 мес. (n=36)	
Макуло-папулезная сыпь	(n=13) 35,1%	(n=19) 23,2%	(n=5) 19,2%	(n=28) 53,8%	(n=48) 52,2%	(n=18) 50%	<0,00 1
Гиперпигментированная сыпь	(n=10) 27%	(n=42) 51,2%	(n=12) 46,1%	(n=14) 26,9%	(n=24) 26%	(n=12) 33,3%	<0,00 1
Макуло-папулезная сыпь с зудом	(n=14) 37,8%	(n=21) 25,6%	(n=9) 34,6%	(n=10) 19,2%	(n=20) 21,7%	(n=6) 16,7%	<0,05

Свойственные кори макулопапулезные высыпания, характеризующиеся этапностью и цикличностью, чаще регистрировались у детей контрольной группы во всех возрастных категориях. В основной группе корь протекала без сыпи у 8,2% (n=13), которая подтверждалась методом ИФА (Ig M). Также в основной группе наблюдалась гиперпигментированная сыпь (51,2%; n=42) (p<0,001) у детей в возрасте от 12 до 47 месяцев и сопровождающаяся зудом макулопапулезная сыпь (37,8%; n=14) (p<0,05) у пациентов до года, что позволяет предположить атипичное течение кори у детей с преморбидным фоном.

Для подтверждения взаимосвязи между синдромом сыпи и появлением специфических антител против кори была проведена корреляционная связь Пирсона (таблица 12).

В результате анализа обнаружилась сильная положительная связь наблюдалась в основной группе между появлением гиперпигментированной сыпи и наличием антикорревого IgM (r=0,7; p<0,01). Гиперпигментированные высыпания предположительно вызваны отсроченной реакцией гиперчувствительности на вирусный антиген [131]. Средняя положительная связь наблюдалась между наличием макулопапулезной сыпи и появлением антикорревого IgM (r=0,5; p<0,5 соответственно). В контрольной группе сильная положительная связь регистрировалась между наличием макулопапулезной

сыпи и появлением антикорревого IgM ($r=0,8$; $p<0,01$), что подтверждает типичное течение заболевания. Слабая положительная связь выявлена между появлением пятен Бельского – Филатово – Коплика и антикорревого IgM ($r=0,3$; $p<0,05$;), что связано с особенностью сроков взятия анализа для подтверждения кори, согласно КП «Корь у детей» от «9» июня 2016 года, Протокол №4, методом ИФА на Ig M на 5-е сутки с момента появления сыпи.

Таблица 12 – Показатели корреляционной связи между характером сыпи и появлением специфических антител против кори

Клинические проявления: энантема и экзантема	Положительный анализ ИФА крови на корь Ig M	Основная группа n=158		r	Контрольная группа n=180		r
		%	n		%	n	
Макулопапулезная сыпь	антикорревым IgM	54,4	86	0,5*	76,1	137	0,8**
Гиперпигментированная сыпь	антикорревым IgM	38,6	61	0,7**	45,5	82	0,5*
Пятно Бельского-Филатово-Коплика	антикорревым IgM	57	89	0,2*	56,7	102	0,3*
* – $P<0,5$; ** – $P<0,01$							

Для изучения комбинации клинических значимых показателей, была использована бинарная логистическая регрессия, указанная в таблице 13.

Таблица 13 – Клиническая и прогностическая ценность проявлений кори у детей

Клинические признаки	Чувствительность - 95% ДИ	Специфичность- 95% ДИ	Отношение правдоподобия %
Л+М+Г	95,1 (87,1-99,8)	29,7 (6,1-79,7)	0,545
Л+М+К+Г	87,3 (81,3-93,1)	29,7 (6,1-79,7)	0,795
Л+М+Н+Г	81,1 (71,3-89,1)	29,7 (6,1-79,7)	0,527
Л+М+Ко+Г	54,3 (44,2-60,4)	29,7 (6,1-79,7)	0,048
Л+М+К+Н+Г	78,7 (66,7-88,9)	29,7 (6,1-79,7)	0,525
Л+М+К+Н+Ко+Г	46,1 (35,2-58,1)	29,7 (6,1-79,7)	0,119
Л+М+К	93,3 (86,5-97,3)	24,3 (1,8-69,0)	0,513
Л+М+Н	82,1 (71,3-89,1)	0	0,124
Л+М+Ко	42,7 (32,5-54,6)	24,3 (1,8-69,0)	0,048
Л+М+К+Ко	83,1 (71,3-91,3)	24,3 (1,8-69,0)	0,445
Л+М+К+Н+Ко	53,7 (43,2-62,6)	29,7 (6,1-79,7)	0,119
Примечания: 1. Л - лихорадка. 2. М - макулопапулезная сыпь. 3. Г - гиперпигментированная сыпь. 4. К - кашель. 5. Н - насморк. 6. Ко - конъюнктивит. 7. Чв - чувствительность. 8. Сп - специфичность. 9. ОП - отношение правдоподобия			

Чтобы выявить наиболее часто сочетающиеся симптомы, мы взяли на рассмотрение различные комбинации клинических признаков. Так, при лихорадке, макулопапулезной сыпи, гиперпигментированной сыпи, кашле, насморке и конъюнктивите чувствительность (частота истинно положительных результатов) и специфичность (частота ложноположительных результатов) полученных диапазонов варьировала между 42,7-95,1 и 0-29,7% соответственно (таблица 13), при этом коэффициент Нэйджелкерка составил 0,83 (83%). Наиболее высокие значения чувствительности и специфичности были выявлены при сочетании лихорадки, макулопапулезной и гиперпигментированной сыпи (95,1 и 29,7%) $p < 0,01$, далее следует сочетание лихорадки, макулопапулезной сыпи, кашля (с 93,3% чувствительности и 24,3% специфичности) $p < 0,01$. Обе комбинации показали положительные отношения правдоподобия. Отметим, что аналогичные данные при сочетании вышеперечисленных клинических симптомов были получены в исследованиях некоторых известных авторов [132]. Отношения шансов правдоподобия полученных результатов статистически значимых показателей установлены в следующих клинических признаках: лихорадка, макулопапулезная сыпь и гиперпигментации (ОП=0,545%).

Корь характеризуется парадоксальным взаимодействием с иммунной системой, вследствие чего большинство клинических проявлений связано с иммунным ответом на инфекцию, который обеспечивает пожизненный иммунитет. Вирусный геном и его белки, находясь в лимфатических тканях, приводят к подавлению иммунной системы, которое длится до нескольких недель, создавая вероятность возникновения вторичных бактериальных инфекций и увеличение риска смертности среди пациентов [133, 134].

В большинстве случаев у пациентов с отягощенным преморбидным фоном осложнения кори возникают в период высыпания и пигментации, а затем постепенно прогрессируют. Учитывая тот факт, что осложнения чаще развиваются у детей с низким иммунным ответом, который в основном связан с наличием отягощенного преморбидного фона, нами были подробно изучены имеющиеся коморбидные состояния у детей с корью.

При кори обычно улучшение самочувствия наступает в период высыпаний, но это может не произойти у людей с нарушенным клеточным иммунитетом. Например, у людей с врожденным иммунодефицитом, ВИЧ-инфекцией или другими типами приобретенного иммунодефицита в ответ на инфекцию кори не всегда появляется сыпь (что указывает на сбой адаптивного иммунного ответа), и они подвержены риску развития прогрессирующей инфекции ЦНС (тельца включения кори, энцефаломиелит) и/или гигантоклеточный пневмонит при кори [17, р. 629-632]. Но есть вероятность возникновения тяжелых форм с непатогномичными клиническими признаками, особенно у людей с нарушенным или недостаточным клеточным иммунитетом, с синдромом приобретенного иммунодефицита или любой формой врожденного иммунодефицита, а также у тех, кто лечится от злокачественного заболевания [135].

3.3 Особенности течения кори у детей с неблагоприятным преморбидным фоном

3.3.1 Общая и сравнительная характеристика преморбидного фона у пациентов с корью, госпитализированных в МГДБ №3, г. Нур-Султан

В процессе исследовательской работы установлено, что наиболее тяжело коревая инфекция протекает у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном. Как было предоставлено ранее, при анализе историй болезней госпитализированных больных, установлено следующее: из общего числа поступивших детей – 4099, у 158 детей (3,9%) выявлен неблагоприятный преморбидный фон. Необходимо отметить, что в период эпидемии кори в 2018-2019 в группе пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном зарегистрировано 0,6% (n=25) случаев летального исхода от общего количества поступивших (4099) пациентов и 15,8% от общего количества детей, госпитализированных с неблагоприятным преморбидным фоном (158).

В таблице 14 представлена общая характеристика фоновых состояний у пациентов, госпитализированных в МГДБ №3 с ноября 2018 г. по май 2020 г.

Таблица 14 – Общая характеристика преморбидного фона у пациентов с корью, пролечившихся в МГДБ №3 Нур-Султан

Показатели		0-11 мес. (n=44)		12-47 мес. (n=91)		48-120 мес. (n=23)		Общий (n=158)		P
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Анемия	легкой степени	12	27,2	62	68,1	8	34,8	82	51,9	<0,001
	средней степени	8	18,2	12	13,2	3	13	23	14,6	<0,01
	тяжелой степени	2	4,5	5	5,5	1	4,3	8	5	<0,01
БЭН		2	4,5	15	16,5	-	-	17	10,8	<0,001
ДЦП		4	9	4	4,4	6	26	14	8,7	<0,05
ЦМВИ		4	9	3	3,3	-	-	7	4,4	<0,05
Судорожный синдром		5	11,4	6	6,6	5	21,7	16	10,1	<0,05
Эпилепсия		-	-	1	1,09	2	8,7	3	1,9	<0,5
Задержка физико-психологического развития		2	4,5	7	7,7	9	42,9	18	11,4	<0,01
Недоношенность (24-35 недель)		5	11,3	4	4,4	-	-	9	5,8	<0,01
Синдром Дауна		3	6,8	5	5,5	-	-	8	5	<0,01
ИДС		2	1,7	3	3,3	1	4,3	6	3,8	<0,01
Злокачественные новообразования ГМ		2	1,7	1	1	0	0	4	2,5	<0,01
Гидроцефалия		3	6,8	-	-	-	-	3	1,9	<0,5
Атопический дерматит, бронхиальная астма и т.д.		7	15,9	9	9,9	6	26	22	13,9	<0,001
Другие (ППЦНС тимо мегалия, ретинопатия, крипторхизм)		5	11,4	2	2,2	2	8%	9	5,7	<0,01

Так, неблагоприятный преморбидный фон в виде анемии наблюдался у 71,5% - (n=113), из них анемия легкой степени отмечалась у 51,9% (n=82), средней степени – у 14,6% (n=23), тяжелой степени – 5% (n=8). У 13,9% (n=22) пациентов регистрировались аллергические заболевания в виде атопического дерматита, бронхиальная астма зафиксирована у 13,9% (n=22; p<0,001), задержка физико-психологического развития - у 11,4% (n=18, p<0,01), БЭН – у 10,8% (n=17; p<0,001), ДЦП – у 8,7% (n=14; p<0,05), ЦМВИ – у 4,4% (n=7; p<0,05), недоношенность (24-35 недель) – 5,8% (n=9, p<0,01), синдром Дауна – у 5% (n=8, p<0,01), ИДС-3,8% (n=6), злокачественными новообразованиями головного мозга – у 2,5% (n=4, p<0,01); гидроцефалия – у 1,9% (n=3, p<0,5). Другие сопровождающиеся состояния которые встречались единично (ППЦНС, тимомегалия, ретинопатия, крипторхизм), составили 5,7% (n=9, p<0,01).

Как представлено в таблице 15, преморбидный фон пациентов с летальным исходом (группа А) характеризовался наличием сочетанного неблагоприятного фона, либо сопутствующей патологией.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика комбинации преморбидного фона пациентов группы А и группы Б

Комбинированные формы преморбидного фона	Группа А (n=25)		Группа Б (n=133)	
	%	n	%	n
ЦМВИ+ИДС+анемия 1 ст.	8	2	-	-
ЦМВИ+анемия 2,3 ст.	20	5	-	-
Синдром Дауна+ВПС+БЭН 1ст+ИДС+анемия 3 ст.	4	1	-	-
Синдром Дауна+ВПС+БЭН+анемия 2 ст.	4	1	-	-
Синдром Дауна+анемия 1,2 ст.	12	3	-	-
ДЦП+БЭН 2-3 ст.	20	5	-	-
ДЦП+БЭН+анемия 1,2 ст.	12	3	-	-
ДЦП+ВПС	12	3	-	-
Злокачественное образование головного мозга+анемия 1,2 ст.	16	4	-	-
Судорожный синдром+анемия 1 ст.	-	-	6	8
БЭН+анемия 1 ст.	-	-	2	3
Недоношенность 30-35 нед+анемия 1 ст.	-	-	3,8	5
Внутричерепная гипертензия +анемия 1 ст.	-	-	0,8	1
ВПС+анемия 1 ст.	-	-	1,5	2

Среди всех мониторируемых пациентов особую озабоченность вызывали дети с выраженной белково-энергетической недостаточностью (БЭН). Так, БЭН 2-3 степени регистрировался у 48% пациентов (n=12), в комбинации с ДЦП – у 20% (n=5) пациентов, в комбинации с синдромом Дауна – 13% (n=2) пациентов, которые не регистрировались у детей с благоприятным исходом (группа Б) (таблица 15). Необходимо подчеркнуть, что результаты наших исследований согласуются с данными зарубежных ученых, которые установили, что летальность в стационаре у детей с БЭН при кори была в два раза выше. Кроме

того, у ряда пациентов основной группы 1 при наличии БЭН 2-3 степени на 4-6-е сутки заболевания развивалась двусторонняя интерстициальная и полисегментарная пневмония, в динамике формировался ОРДС, и на 10-11-е сутки их переводили на ИВЛ. Наличие БЭН различной степени выраженности в сочетании с другими патологическими состояниями при кори приводит к реализации системного воспалительного ответа и развитию септического шока. Повышенный риск развития которого, безусловно, связан с нарушением белкового, углеводного, жирового, микроэлементарных и обменно-метаболических процессов, которые в свою очередь приводят к существенному дефициту иммунного ответа [136]. Уео и соавторы показали, что, несмотря на разрешение пневмонии, у людей, страдающих нарушением обменных процессов, повышен риск отдаленных нарушений мышечной и дыхательной функции, приводящих к пролонгации инфекционного процесса и риску развития летального исхода [137]. Это еще больше усугубляет подавление иммунитета и нарушение роста, в то время как энергия и питательные микроэлементы направляются на острую фазу иммунного ответа для борьбы с множественными и часто рецидивирующими инфекциями, что приводит к хроническому системному воспалению и бактериальной транслокации [138].

Детский церебральный паралич (ДЦП) на фоне анемии 1-2 степени наблюдался у 15% (n=3) пациентов в мониторируемой группе А. Комбинация в виде ЦМВИ+анемия 20% (n=5) и в сочетании с ИДС отмечалась у 8% (n=2) детей. Злокачественные новообразования головного мозга наблюдались у 16% (n=4) детей, у которых на 10 сутки заболевания развились осложнения в виде пневмонии и ОРДС. Сочетание ДЦП с БЭН и анемией отмечалось у 12% (n=3) пациентов. По литературным данным [138, р. e9155-1-e9155-5] установлено, что корь способствует возникновению тяжелой пневмонии у детей с ДЦП. Так, в своих публикациях авторы Куо TJ, Hsu CL и др [139] подчеркивают, что основными причинами развития тяжелой пневмонии у данного контингента пациентов являются пролежни, а также потеря чувствительности и белково-энергетическая недостаточность, которые возникают у детей с таким неврологическим дефицитом, таким как ДЦП.

Особое внимание обращают на себя пациенты с синдромом Дауна, которые составили 20% о выборки (n=5). По данным авторов Fitzgerald P, Leonard H и др. [140], дети с синдромом Дауна относятся к группе высокого риска, у них более тяжелые инфекции и менее благоприятные исходы. Они с большей вероятностью будут госпитализированы, кроме того, у них будет увеличена продолжительность пребывания в больнице из-за инфекции дыхательных путей и выше вероятность того, что им потребуется искусственная вентиляция легких и интенсивная терапия [140, р. e70401-1-e70401-10].

Исключительного отношения также заслуживают дети, заразившиеся коревой инфекцией на фоне онкогематологической патологии. В период увеличения количества заболеваний корью в стационар госпитализировались дети, получавшие лечение в ННЦМД г. Нур-Султан, среди которых 16% (n=4) – пациенты с злокачественными новообразованиями головного мозга. Согласно

литературным данным, пациенты, заразившиеся корью на фоне лечения от злокачественных заболеваний, подвергаются повышенному риску осложнений, таких как вирусная пневмония и энцефалит [141]. Несмотря на то, что вспышки кори в онкологических отделениях случаются редко, они всегда сопровождаются летальностью, достигающей 70% [142].

Преморбидный фон у пациентов из группы с благоприятным исходом, как представлено в таблице 15, характеризовался в большинстве случаев (n=3; 2%) сочетанием БЭН и анемией 1 степени, с частотой (n=8; 6%) наблюдалось сочетание судорожного синдрома с анемией 1 степени, наличие внутрочерепной гипертензии с анемией 1 степени и ВПС в сочетании с анемией легкой степени (n=1; 0,8%); недоношенность (35 недель) с анемией легкой степени была отмечена в (n=5; 3,8%)

Безусловно важными факторами, определяющими исход заболевания наряду с неблагоприятным преморбидным фоном, являются тяжесть заболевания, сроки обращения и госпитализации.

Как указано на рисунке 13, при анализе степени тяжести заболевания детей с летальным исходом было выявлено: в тяжелом состоянии при поступлении госпитализировано 18 пациентов, что составило 72%, и 7 больных в крайне тяжелом состоянии, что составило 28% от общего количества пациентов с летальным исходом.

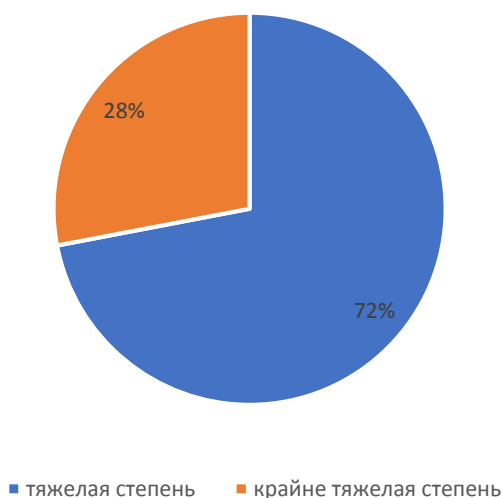


Рисунок 13 – Степень тяжести при поступлении пациентов с летальным исходом

В большинстве изученных нами случаев тяжесть заболевания обуславливалась интоксикационным синдромом, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, а определяющим фактором неблагоприятного исхода заболевания чаще всего являлась несвоевременная госпитализация пациентов. Наши исследования показали, что на момент поступления в стационар средний показатель продолжительности заболевания составлял $10,13 \pm 10,57$ дней.

Детальный анализ группы детей с летальным исходом показал, что у шестерых пациентов с сочетанным преморбидным фоном диагноз «Корь» был выставлен на 6-7-е сутки заболевания, что, в свою очередь, привело к несоблюдению противоэпидемических мероприятий, а также несвоевременному проведению лечебно-диагностических методов. Возрастная характеристика исследуемой группы: средний возраст пациентов – $33,4 \pm 28,5$ месяцев. Гендерная характеристика выявила, что в данной группе преобладали мальчики – их 57,1% (n=8), а девочки составили 42,9% (n=6).

Таким образом, за исследуемый период летальный исход зарегистрирован в 25 (0,6%) случаях от общего количества пациентов среди детей с сочетанным неблагоприятным преморбидным фоном. Средний возраст госпитализированных детей составил – $33,4 \pm 28,5$ месяцев. Гендерная характеристика показала, что преобладают мальчики и составляя 57,1% (n=8), девочки – 42,9% (n=6). Средний показатель продолжительности заболевания составил $10,13 \pm 10,57$ (max - 41; min - 1) дней.

Анализ преморбидного фона в обеих исследуемой группе А выявил, что доминирующими комбинированными фоновыми состояниями являются: ЦМВИ+анемия 2,3 ст. - 20%, ДЦП+БЭН 2-3 ст. - 20%, ДЦП+БЭН+анемия 1,2 ст. - 12%, ДЦП+ВПС-12%. Комбинированный преморбидный фон в группе Б регистрировался в виде следующих фоновых состояний: судорожный синдром+анемия 1 ст. - 6%, БЭН+анемия 1 ст. - 2%, недоношенность 30-35 недель + анемия 1 ст. - 3,8%, внутричерепная гипертензия + анемия 1 ст. - 0,8%, ВПС+анемия 1 ст. - 1,5%.

3.2.2 Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика кори у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном, госпитализированных в МГДБ №3, г. Нур-Султан

Учитывая полиморфизм клинических проявлений при кори нами проведен анализ течения заболевания у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном. Как было представлено ранее, в разделе 3.2.6 (Клинико-лабораторная характеристика кори у пациентов, госпитализированных в МГДБ №3) клиническая картина кори у детей без отягощенного преморбидного фона проходила типично и заканчивалась полным выздоровлением. В группе пациентов с неблагоприятным фоном корь протекала значительно тяжелее, и нередко в инфекционный процесс вовлекались дыхательная, сердечно-сосудистая и центральная нервная системы, сопровождаясь бактериальными осложнениями и летальным исходом в ряде случаев. В связи с чем, группа детей с неблагоприятным преморбидным фоном была разделена на 2 подгруппы: пациенты с неблагоприятным преморбидным фоном и летальным исходом – группа А – 15,8% (n=25) и группа пациентов с благоприятным исходом – группа Б – 84,2% (n=133). При анализе клинических данных у пациентов с тяжелым течением и неблагоприятным преморбидным фоном были зарегистрированы проявления, представленные на рисунке 14.

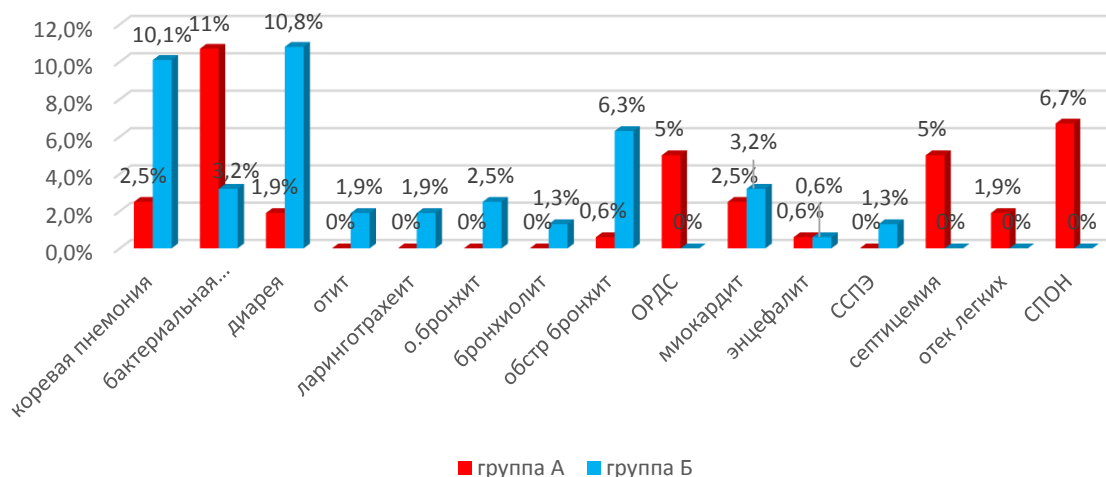


Рисунок 14 – Сравнительная характеристика течения кори пациентов группы А и группы Б

Так, при анализе клинических проявлений нами зафиксировано, что коревая пневмония у пациентов в группе А встречалась в 4 раза реже, чем в группе Б (2,5 против 10,1%), в последующем на 6-14 сутки осложнялась бактериальной пневмонией в 3,5 раз чаще ($p < 0,001$) в группе А в сравнении с группой Б (11 и 3,2% соответственно). Миокардит и энцефалит в группе А отмечались в 2,5% ($n=4$) ($p < 0,001$) и 0,6% ($n=1$) ($p < 0,05$), в группе Б – у 3,2% ($n=5$); 0,6% ($n=1$) соответственно, ПСПЭ развился в группе Б и составил 1,3% ($n=2$) ($p < 0,05$). Такие проявления кори, как острый бронхит (2,5%; $n=4$), бронхиолит (1,3%; $n=2$), ларинготрахеит (1,9%; $n=3$), и бактериальное поражение среднего уха в виде отита (1,9%; $n=3$), которые завершились благополучно, отмечались в группе Б. Диарея регистрировалась в группе Б у 1,9% т.е. в 5,7 раз чаще, чем в группе А (10,8% против 1,9%), ОРДС (5%; $n=8$), септицемия (5%; $n=8$), отек легких (1,9%; $n=3$), СПОН (6,77%; $n=11$) регистрировались только среди детей с летальным исходом.

3.4 Осложненное течение кори у пациентов, пролечившихся в МГДБ №3

3.4.1 Клинические проявления коревой инфекции с вовлечением в инфекционный процесс нижних отделов дыхательных путей у пациентов, пролечившихся в МГДБ №3 г. Нур-Султан

С целью решения задач, поставленных в рамках научного исследования, мы проанализировали клинические проявления пневмонии у детей при кори, вирусного и бактериального генеза, подтвержденного на основании клинических и лабораторно-инструментальных показателей. Для постановки диагноза пневмонии были использованы рекомендации ВОЗ и клинический протокол диагностики и лечения пневмонии у детей МЗ РК «Пневмония у детей» от «5» октября 2017 года, Протокол №29 [143]. Клиническими критериями диагностики вирусной пневмонии чаще всего выступают: температура более $38,5^{\circ}\text{C}$, кашель,

отказ от питья и еды, одышка, слабость, учащенное дыхание, апноэ или тахипноэ (у детей в возрасте 2-12 месяцев частота дыхания ≥ 50 циклов в минуту; у детей в возрасте 12-59 месяцев частота дыхания ≥ 40 циклов в минуту) парадоксальное дыхание, отсутствие бронхообструктивного синдрома [144], втяжение межреберных промежутков или нижней части грудной клетки; кряхтящее дыхание (у младенцев), нарушение сознания, аускультативные признаки (ослабленное или бронхиальное дыхание, хрипы, шум трения плевры, нарушение голосового резонанса). Лабораторные критерии диагностики пневмонии - ОАК: лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, лейкопения, ускорение СОЭ; определение концентрации С-реактивного белка или концентрации сывороточного прокальцитонина.

Критерии вирусной пневмонии – повышение температуры тела или нормотермия, учащенное дыхание или тахипноэ (у детей в возрасте 2-12 месяцев частота дыхания ≥ 50 циклов в минуту; у детей в возрасте 12-59 месяцев частота дыхания ≥ 40 циклов в минуту) а также признаки интерстициального отека на рентгене и усиление сосудистого рисунка прикорневой зоны легких [145].

Для выявления и регистрации степени вовлеченности в инфекционный процесс легочной ткани с реализацией клиники пневмонии, нами проведен поиск ранних диагностических критериев в различные периоды заболевания: в продромальный (катаральный) период (1-5 сутки), в период высыпаний (7-10 сутки), а также в период пигментации и выздоровления (11-14-е сутки и более).

Анализ клинических данных, указанный в таблице 16, показал, что наличие лихорадки наблюдалось в обеих исследуемых группах. Причем в контрольной группе этот показатель достоверно значимо ($p < 0,05$) в 1,8 раз превышал показатели основной группы в начальные сутки заболевания и составил 62,2% (1-5 сутки) и 33,8% (6-10-е сутки) соответственно.

Таблица 16 – Клинические показатели пневмонии у детей с корью

Симптомы		Основная группа (n=158)			Контрольная группа (n=180)			P
		1-5 сут n/%	6-10 сут n/%	11-14 сут и более n/%	1-5 сут n/%	6-10 сут n/%	11-14 сут и более n/%	
Клинический	Температура более 38,5 С	54 (34,2%)	84(53,1%)	15 (9,5%)	112 (62,2%)	61 (33,8%)	2 (1,1%)	<0,05
	Учащенное дыхание	11 (7%)	12 (7,6%)	16 (10,1%)	12 (6,6%)	15 (8,3%)	2 (1,1%)	<0,001
	Ослабленное дыхание	21 (13,2%)	18 (11,4%)	14 (8,9%)	14 (7,7%)	16 (8,8%)	4 (2,2%)	<0,05

При этом в период разгара болезни отмечалось увеличение количества пациентов с лихорадкой в основной группе в 1,6 раз (53,1%), в сравнении с контрольной. На стадии выздоровления в основной группе лихорадка наблюдалась у 9,5% пациентов, тогда как в контрольной группе гипертермия регистрировалась длительно только у 2 пациентов (1,1%) ($p < 0,05$). Поскольку

повышение температуры тела не всегда является показателем развития пневмонии, так как гипертермия наблюдается при естественном течении коревой инфекции, возникла необходимость дополнительно проанализировать другие критерии пневмонии у исследуемых больных.

Чаще всего изменения со стороны дыхательной системы в виде учащенного дыхания наблюдались в основной группе на 6-10-е сутки – 7,6% (n=14) и 11-14-е сутки – 10,1% (n=16), в контрольной группе этот симптом регистрировался большей частью на 6-10-е сутки заболевания, составляя 8,3% (n=15). Притом на 11-14-е сутки в сравнении с основной группой (10,1%) одышка в контрольной группе наблюдалась в 9 раз меньше (p<0,001), составляя 1,1% (n=2).

Аускультативные изменения в виде ослабленного дыхания наблюдались в основной группе на 1-5 сутки заболевания и составив 13,2% (n=21), на 6-10 сутки - 11,4% (n=18), в контрольной группе показатели ослабленного дыхания отмечались у 7,7% (n=14) на 1-5 сутки и у 8,8% (n=16) пациентов на 6-10 сутки заболевания. Сохранение изменений аускультативной картины легких в динамике в 1 группе регистрировалось в 4 раза чаще (8,9%; p<0,05) в сравнении с контрольной группой (2,2%), что указывает на присоединение бактериальных осложнений со стороны нижних отделов дыхательных путей в группе детей с отягощенным преморбидным фоном (таблица 16).

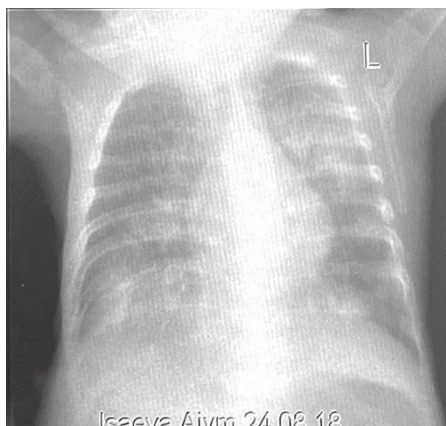
Показатели уровня насыщения артериальной крови кислородом, измеренные с помощью пульсоксиметра (анализатора газов крови), указаны в таблице 17.

Таблица 17 – Инструментальные критерии постановки пневмонии у детей с корью

Данные		Основная группа (n=158)			Контрольная группа (n=180)			P
		1-5 сут n/%	6-10 сут n/%	11-14 сут и более n/%	1-5 сут n/%	6-10 сут n/%	11-14 сут и более n/%	
Инструментальные	Снижение сатурации (SaO ₂)	10 (6,3%)	13(8,2%)	16 (10,1%)	13 (12,2%)	8 (4,4%)	-	<0,01
	Наличие инфильтративных теней на РОГК	5 (3,2%)	14 (8,9%)	13 (8,2%)	8 (4,4%)	9 (5%)	2 (1,1%)	<0,001
	Интерстициальный отек	7 (4,4%)	5 (3,2%)	5 (3,2%)	5 (4,4%)	5 (2,7%)	1 (0,5%)	<0,5
	Усиление сосудистого рисунка прикорневой зоны	11 (7%)	3 (1,9%)	6 (3,8%)	4 (2,2%)	6 (3,3%)	1 (0,5%)	<0,5

При изучении изменения SaO_2 нами выявлено, что снижение сатурации ниже 95% регистрировалось в основной группе на 1-5-е сутки у 6,3% (n=10); в контрольной группе – у 12,2% (n=13) пациентов; на 6-10-е сутки в основной группе показатель сатурации был ниже 95% у 8,2% (n=13) и в контрольной у 4,4% (n=8) пациентов соответственно. На 11-14-е сутки десатурация отмечалась только в основной группе и составила 10,1% (n=16), подтверждая тем самым, что тяжелое течение пневмонии наиболее часто регистрируется у детей с неблагоприятным преморбидным фоном. Помимо того, для подтверждения наличия пневмонии исследуемым пациентам проведено рентгенологическое обследование органов грудной клетки (РОГК).

Фиксировавшиеся нами изменения на РОГК характеризовались наличием инфильтративных теней, которые статистически достоверно отличались в обеих группах. Так, в основной группе инфильтративные тени наблюдались в 1,8 раз выше (8,9%; n=14) в период разгара и в 7,5 раз выше (8,2%; p<0.001) в период выздоровления (пигментации) в сравнении с контрольной группой (5%; 1,1%), что вероятно указывает на присоединение вторичной микробной флоры (рисунок 14). Изменения в виде интерстициального отека наблюдались у 4,4% (n=7) пациентов на 1-5 сутки, с одинаковой частотой 3,2% (n=5) на 6-10 (рисунок 15) и 11-14 сутки у детей с неблагоприятным преморбидным фоном, которые относительно были сходны с результатами контрольной группы на 6-10 сутки (рисунки 15, 16).



Примечание – Острая двусторонняя очагово-сливная пневмония

Рисунок 15 – Рентген снимок 5 месячного ребенка, 6-е сутки заболевания



Примечание – Острая двусторонняя пневмония. Интерстициальный отек

Рисунок 16 – Рентген снимок 9 месячного ребенка, 9-е сутки заболевания

Проявления дыхательной недостаточности в обеих группах были представлены таким образом: ДН 0 ст. в основной группе в 43,2% (n=16) и 58,8% (n=20) ($p < 0,01$) в контрольной группе, ДН 1 степени в основной группе 16,2% (n=6) и 50% (n=17) ($p < 0,01$) в контрольной группе, ДН 2 степени в 29,7% (n=11) у детей с неблагоприятным преморбидным фоном и 5,9% (n=2) ($p < 0,05$) у детей без наличия преморбидного фона соответственно, показатель ДН 3 степени в основной группе составил 10,8%, тогда как в контрольной группе клиники ДН 3 степени у пациентов не отмечались (рисунок 17). Анализ полученных данных показывает, что выраженная дыхательная недостаточность преобладала в группе пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном, что требует проведения интенсивной терапии и более тщательного мониторинга данной группы пациентов.

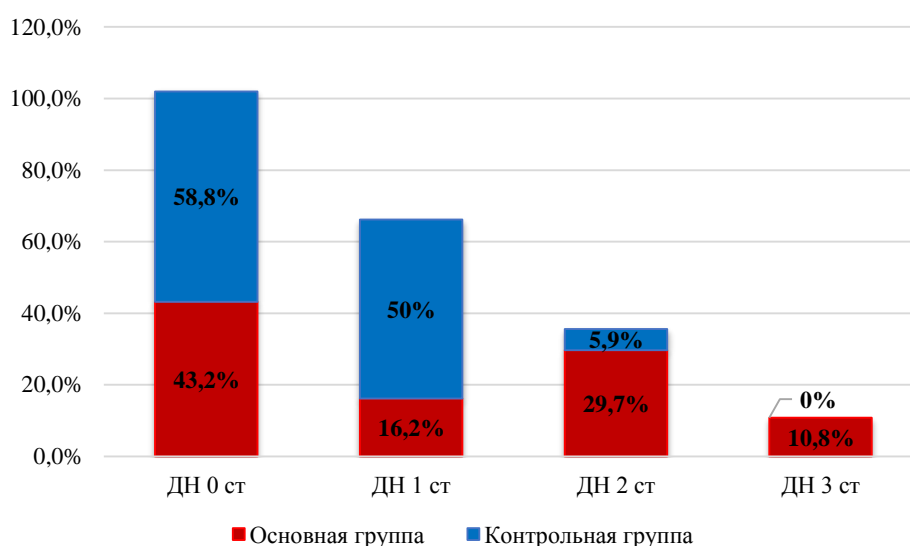


Рисунок 17 – Показатели дыхательной недостаточности при пневмонии у детей с корью

Исследования маркеров острой воспалительной реакции для ранней диагностики пневмонии у детей представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Показатели общего анализа крови и уровня прокальцитонина у пациентов, пролечившихся в МГДБ №3

Показатели (M±m)	Группы						P
	основная группа (n=158)			контрольная группа (n=180)			
	1-5 сут n/%	6-10 сут n/%	11-14 сут и более n/%	1-5 сут n/%	6-10 сут n/%	11-14 сут и более n/%	
Лейкоциты	8,8±6,1	9,1±7,3	13,1±4,7	6,3±2,7	8,2±6,6	6,5±3,2	<0,001
Моноциты	7,3±2,6	7,2±2,5	7,9±2,2	8,1±6,5	8,8±6,6	9,3±2,6	<0,05
Лимфоциты	39,7±16,1	40±16,1	37,8±16,1	37,2±15,1	41,3±15,3	32,2±16,1	<0,05
Нейтрофилы	50,7±23,3	51,9±15,4	52,6±15,1	39,9±20,6	47±19	45,6±18,8	<0,01
СОЭ (2-10 мм/час)	13,8±9	15,5±9,6	28±9,6	12,1±8,4	12,3±8,4	12,4±8,4	<0,01
Прокальцитонин (<0,5нг/мл)	0,8±0,2	3,3±2,6	9,9±4	0,2±0,01	0,5±0,2	0,8±0,4	<0,001

Для дифференциальной диагностики этиологии пневмонии были изучены лабораторные изменения в показателях общего анализа крови: моноцитах, лимфоцитах, лейкоцитах, нейтрофилах и скорости оседания эритроцитов, при этом установлены достоверно значимые изменения в исследуемых группах.

При изучении среднестатистических показателей лейкоцитов установлено, что в период продрома в контрольной группе количество лейкоцитов составило $6,3 \pm 2,7$, т.е. в 1,4 раза меньше, чем в основной группе, где показатель был $8,8 \pm 6,1$. На 6-10-е сутки в основной группе уровень лейкоцитов находился в пределах $9,1 \pm 7,3$ что в 1,1 ($p < 0,05$) раза выше, чем у детей с контрольной группы, где средний уровень отмечался в пределах $8,2 \pm 6,6$. Статистически достоверные результаты наблюдались на 11-14-е сутки, в основной группе показатель был выше в 2 раза ($13,1 \pm 4,7$; $p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой ($6,5 \pm 3,2$). При сопоставлении исследуемых показателей установлено, что в основной группе количество моноцитов в 1,2 раза ниже ($p < 0,05$), что достоверно значимо в сравнении с контрольной группой - $9,3 \pm 2,6$. Количество лимфоцитов в основной группе регистрировалось в пределах $39,7 \pm 16,1$ ($p < 0,05$), что было достоверно ниже в 1,06 раза в сравнении с контрольной группой - $37,2 \pm 15,1$. При изучении показателей нейтрофилов определен высокий показатель в основной группе - $50,7 \pm 23,3$ против $39,9 \pm 20,6$ в контрольной группе, что в 1,3 раза выше ($p < 0,01$). В основной группе показатели СОЭ оказались в 2,3 раза выше ($p < 0,01$) чем в контрольной группе, составляя $28 \pm 9,6$ мм/час. Анализ уровня воспалительного маркера прокальцитонина показал наивысший рост на 11-14-е сутки в основной группе $9,9 \pm 4$, т.е. в 12 раз выше ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой, где он был $0,8 \pm 0,4$.

В группе детей с неблагоприятным преморбидным фоном, с учетом их ослабленной иммунной системы, присоединение бактериальной флоры у детей с неблагоприятным преморбидным фоном встречалось в 1,7 раза чаще в сравнении с пациентами без наличия преморбидного фона. В связи с этим, нами была проанализирована этиологическая структура бактериальной пневмонии (БП) у пациентов с корью, которая представлена на рисунке 18.

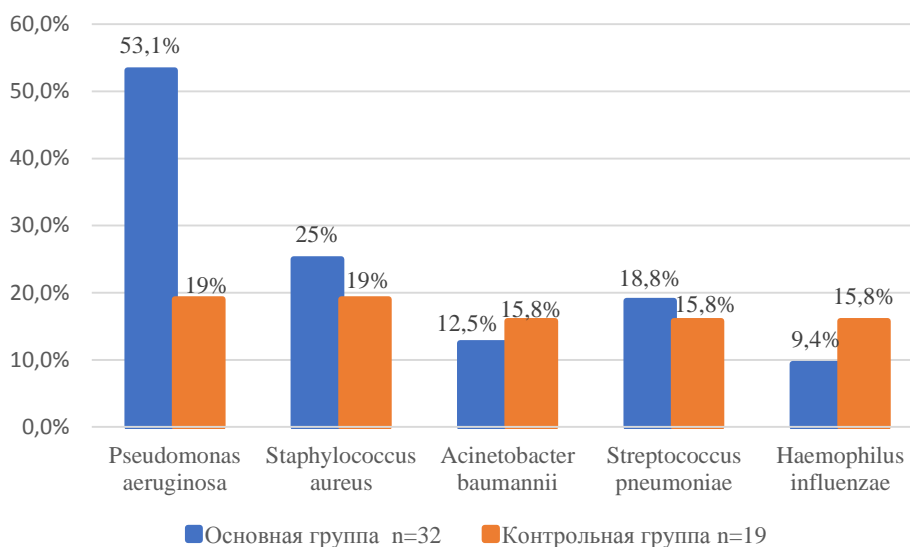


Рисунок 18 – Этиологическая структура бактериальной пневмонии у детей с тяжелым течением кори

Так, анализ структуры БП показал наибольший вес условно-патогенного микроорганизма *Pseudomonas aeruginosa*, который является основной причиной заболеваемости и смертности у лиц с ослабленным иммунитетом [146], составившего 53,1% (n=11) в основной группе и 19% (n=5) в контрольной группе. *Staphylococcus aureus* являющиеся ведущим возбудителем пневмонии и других инфекций дыхательных путей [147] наблюдался у детей с неблагоприятным преморбидным фоном в 25% (n=8) и у пациентов без наличия коморбидного состояния в 19% (n=5). Условно-патогенный микроорганизм *Acinetobacter baumannii*, составляющий 2% всех инфекций в США и в Европе - поражает преимущественно пациентов с тяжелым течением заболевания [148]. В нашем исследовании он наблюдался у 12,5% (n=4) в основной группе и в контрольной у 15,8% (n=3). *Streptococcus pneumoniae* является очень важным этиологическим агентом инфекции дыхательных путей. В случае внебольничной пневмонии пневмококк представляет собой наиболее распространенный возбудитель. К слову, он стал причиной 1,5 миллиона смертей во всем мире в 2015 году, в том числе около 400 000 случаев зарегистрировано среди детей в возрасте до 5 лет [149]. В нашем исследовании *Streptococcus pneumoniae* пришелся на долю 18,8% (n=6) детей в группе с наличием преморбидного фона, в группе детей без отягощенного преморбидного фона он регистрировался у 15,8% (n=3). Условно-патогенный микроорганизм вызывающий внебольничные

инвазивные инфекции с высоким уровнем смертности и резистентный к β -лактамам из-за продукции β -лактамаз *Haemophilus influenzae*, регистрировался в 9,4% (n=3) в основной и в 15,8% (n=3) в контрольной группе.

Таким образом, пневмония, будучи одной из основных причин тяжелого течения и осложнения кори, явилась независимым статистически значимым фактором риска смерти. В нашем исследовании тяжелое течение кори в виде коревой пневмонии наблюдалось у 3,2% (n=5) пациентов с наличием преморбидного фона и у 8,3% (n=15) пациентов без наличия преморбидного фона. Наслоение бактериальной флоры и развитие осложнения в виде бактериальной пневмонии регистрировались у 20,0% (n=32) больных основной группы и у 10,6% (n=19) контрольной группы. Признаки дыхательной недостаточности 2 степени преобладали в 5 раз (29,7%; $p < 0,05$) в группе детей с неблагоприятным преморбидным фоном. Регистрация ДН 3 степени в основной группе детей составила 10,8% (n=4; $p < 0,001$), тогда как в контрольной группе данный показатель не отмечался. В РОГК инфильтративные тени проявлялись в 7,5 раз чаще (8,2%; $p < 0,001$) в основной группе. Статистически достоверные результаты по ОАК и воспалительному маркеру выявлены на 11-14-е сутки заболевания. Так, в этот промежуток заболевания лейкоциты в показателях контрольной группы были выше в 2 раза ($p < 0,05$), а СОЭ – в 2,3 раза ($p < 0,01$), однако уровень прокальцитонина был выше в 12 раз ($p < 0,001$) у пациентов основной группы. В этиологической структуре бактериальной пневмонии преобладал *Pseudomonas aeruginosa*, который выявлялся в 53,1% (n=11) случаев в основной группе и в 15% (n=9) - в контрольной группе. На втором месте регистрировался *Staphylococcus aureus* составивший 25% (n=8) в основной группе и 19% (n=5) - в контрольной. Также определялись вторичные микробные флоры, такие как *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Полученные нами данные подтверждают результаты исследований других ученых которые описывают, что коинфекции другими патогенами связаны с тяжелым течением заболевания и летальным исходом при кори [150-152].

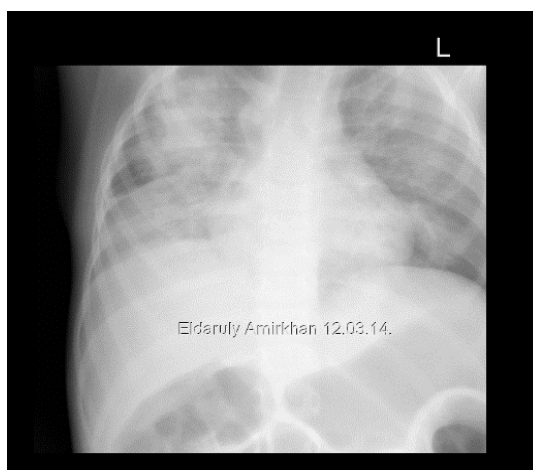
По статистическим данным, во время вспышек кори в 2005 и 2014 годах летальные случаи в РК не регистрировались [122, с. 161; 123, с. 184-186], но в период 2018-2019 гг., как было указано ранее, зафиксировано 25 (0,5%) летальных исходов. При анализе историй болезни пациентов с тяжелым течением пневмонии нами были выявлены 5% (n=8) пациентов с корью, у которых развивались осложнения в виде ОРДС. В литературных данных также описываются случаи, которые указывают на развитие ОРДС при бактериальном течении пневмонии у детей с корью. По данным авторов, наиболее частой причиной смертности от кори – в 56% случаев – становится ОРДС с прогрессирующей дыхательной недостаточностью [153].

Согласно литературным данным [154], ОРДС делится на первичные – например, пневмония, аспирация и вторичные – поражения легких или сепсис и панкреатит. Безусловно, для подтверждения диагноза ОРДС важное значение имеют инструментальные методы исследования, и здесь необходимо отметить,

что нередко диффузная или очаговая картина заболевания коррелирует с другими биомаркерами, такими как медиаторы воспаления [155].

В материалах наших исследований зарегистрировано, что осложнение в виде ОРДС развивалось в основном у пациентов, имеющих сочетанные фоновые заболевания в виде ЦМВИ+ИДС+анемия, ЦМВИ+анемия, синдром Дауна+БЭН, ДЦП+анемия 1-2 степени, медуллобластома 4-го желудочка с лептоменингеальным распространением + анемия ср.ст. + вторичный иммунодефицит, и один случай – анемия. Кроме того, у пациентов отмечался низкий индекс оксигенации (92-61 мм.рт.с.т), что подтверждало тяжелую дыхательную недостаточность.

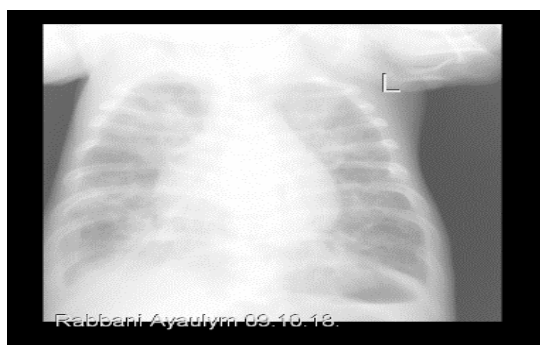
Согласно Берлинским критериям, ОРДС развивается в течение одной недели после прогрессирующих респираторных симптомов [75, p. 2526-2530]. Это подтверждается и нашими, и проведенными в других странах исследованиями. Так, в работах китайских ученых сообщается, что в течение 8-15 дней у пациентов с пневмонией может развиваться ОРДС [156]. В этой же стране выявили развитие ОРДС у 11 госпитализированных с корью пациентов [157]. С рентгенологическими описаниями грудной клетки пациентов при ОРДС в зарубежной литературе [158] согласуется и наше зафиксированное на рентгенограмме (рисунки 19, 20) тотальное снижение пневматизации легких, обнаруженное у пациентов, госпитализированных в МГДБ №3 г. Нур-Султан по поводу кори.



Примечания:

1. Тотальное снижение пневматизации.
2. Компенсаторное вздутие ткани легкого.
3. Отек прикорневой клетчатки.
4. Гиповентиляция нижней доли легких.
5. Полисегментарные ателектазы верхней доли правого легкого

Рисунок 19 – Рентген снимок пациента 4 лет, на 11 сутки заболевания



Примечания:

1. Двусторонняя пневмония, интерстициальный отек и дисковидный ателектаз в обеих легких.
2. Отек прикорневой зоны легких.
3. Венозный застой легких

Рисунок 20 – Рентген снимок 4 месячного ребенка, на 10 сутки заболевания

В Берлинских критериях тяжелая ОРДС определяется как гипоксемия с <100 мм рт. ст. артериального парциального давления кислорода (PaO_2 мм рт. ст.) к доле вдыхаемого кислорода (FIO_2) отношение (отношение P/F) с положительным конечным давлением выдоха (PEEP) ≥ 5 см F_2O .

В нашем исследовании развитие ОРДС сопровождалось летальным исходом, поэтому группа сравнения отсутствует.

В результате анализа КЩС (кислотно-щелочное состояние) выяснилось, что средние величины рН были в пределах показателей респираторного ацидоза 7.2 ± 0.11 . По указанным величинам можно сделать вывод, что показатели рН были компенсированными. Практически во всех случаях pCO_2 регистрировался выше нормы, но в пределах компенсированных цифр, где был необходим дальнейший мониторинг. Средние показатели pO_2 артериальной крови = 50 ± 11 , (при норме – 80-100 мм рт.ст.) регистрировали наличие гипоксемии, который является одним из критериев ОРДС у пациентов (таблица 19).

Таблица 19 – Газовый состав крови у детей с ОРДС

Показатели	mean \pm sd	median	min - max
<i>pH</i>	$7,2 \pm 0,11$	7,2	7,2 - 7,3
<i>pCO2</i>	$30 \pm 8,8$	27	22 - 38
<i>pO2</i>	50 ± 11	52	39 - 61
<i>Лактат</i>	$5,6 \pm 1,2$	5,5	4,4 – 6,8
<i>BE</i>	$14 \pm 3,2$	12	12,8 - 19,2

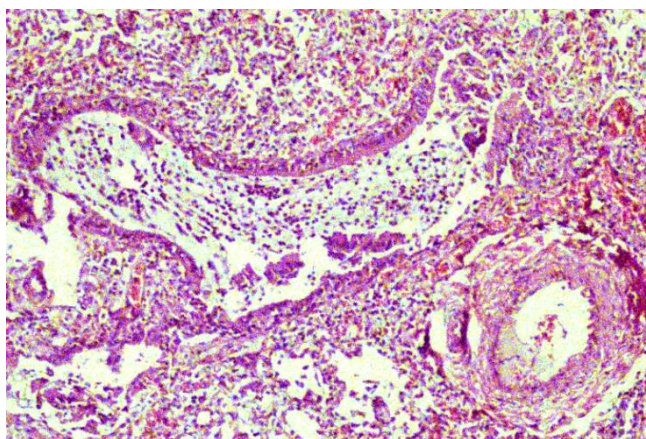
Лактат – это молочная кислота, образующаяся в процессе анаэробного расщепления глюкозы в тканях, а лактатацидоз – патологическое состояние, возникающее при различной патологии, когда содержание молочной кислоты в сыворотке крови ≥ 5 ммоль/л, что связано со сниженной рН артериальной крови, обусловлен как усиленным образованием лактата, так и недостаточной его утилизацией в печени и почках, особенно из-за нарушения процесса глюконеогенеза. Норма уровня лактата в плазме – 1-1,8 ммоль/л (по другим

данным – 0,5-2,2 ммоль/л); норма в артериальной крови – 0,56-1,67 ммоль/л; критическое значение $\geq 2,5$ ммоль/л; при содержании > 8 ммоль/л летальность может достигать 90%. В наших наблюдениях у детей с ОРДС лактат превышал норму в среднем в 3,1 раза, что подтверждает наличие и значимость патогенетического звена гипоксии организма, и в одном случае он превышал критическое значение выше $\geq 2,5$ ммоль/л.

Средние значения – ВЕ регистрировались в пределах $14 \pm 3,2$, что подтверждает избыток оснований, в качестве компенсаторной реакции при развитии ацидоза респираторного характера.

Для выявления причин летальных исходов при пневмонии, проводилось морфологическое исследование легких специалистами патологоанатомического бюро с проведением гистологической обработки материала (чтение препаратов осуществлялось совместно с заведующей кафедрой патологической анатомии Манекеновой К.Б.).

Так, при изучении органов дыхательной системы было выявлено, что в легочной ткани умерших детей выявлялась гистологическая картина бронхопневмонии, осложнявшейся развитием гнойно-деструктивных процессов и респираторного дистресс-синдрома. Кроме того, обнаруживалась ярко выраженную картину воспалительных изменений стенок бронхов. В одних внутрилегочных бронхах определялись признаки эндобронхита с эрозивными дефектами слизистой оболочки, просветы бронхов были заполнены слизистым экссудатом с примесью лимфоцитов, лейкоцитов и десквамированных эпителиоцитов (рисунок 21).

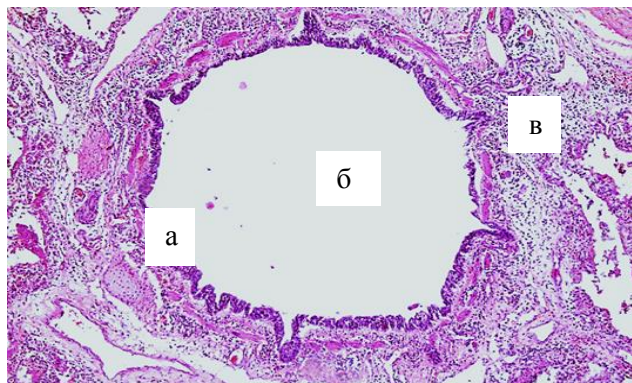


- Примечания: 1. В просвете бронха слизистый экссудат с примесью лимфоцитов, лейкоцитов и десквамированных эпителиоцитов.
2. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 160$

Рисунок 21 – Ткань легкого ребенка, умершего на 9-е сутки от начала заболевания, возраст – 4 года 8 месяцев гистологическая картина острого бронхита с эрозивными дефектами слизистой оболочки

В исследованных бронхах и бронхиолах других детей определялись неравномерно выраженные признаки частичного спазма и эктазии бронхов с

диффузной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрацией стенок бронхов и перибронхиальной ткани, с примесью лейкоцитов (рисунок 22).

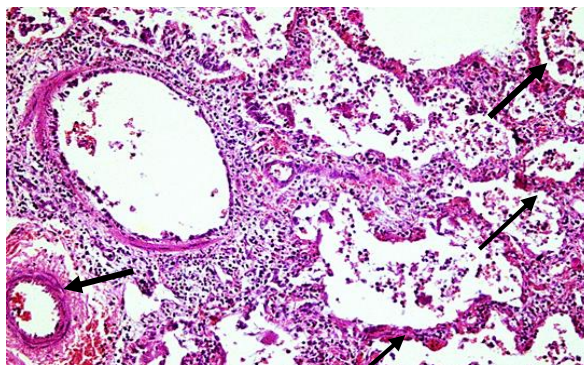


Примечания: а – гистологическая картина острого бронхита: частичный спазм; б – и эктатическое расширение просвета бронха; в – стенка бронха и перибронхиальная ткань инфильтрированы лимфоцитами, плазмоцитами и лейкоцитами.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x160

Рисунок 22 – Ткань легкого ребенка, умершего на 9-е сутки от начала заболевания, возраст – 4 года 8 месяцев

В данном случае в тканях легких были выражены явления острого полнокровия сосудов, интерстиция легких со стазами и сладжами эритроцитов в просвете капилляров и посткапиллярных венул. Отмечалось неравномерное утолщение межальвеолярных перегородок за счет полнокровия сосудов, отека и воспалительной клеточной инфильтрации (рисунок 23).



Примечания: 1. Острое полнокровие сосудов интерстиция со стазами и сладжами эритроцитов в просвете капилляров и посткапиллярных венул.

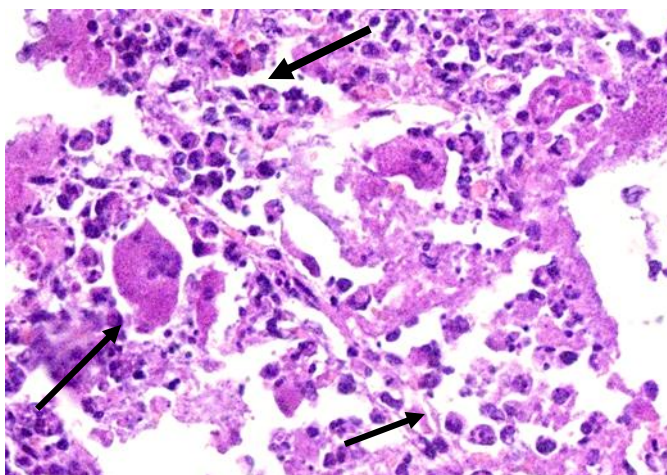
2. Неравномерное утолщение межальвеолярных перегородок за счет полнокровия сосудов, отека и воспалительной клеточной инфильтрации.

3. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x160

Рисунок 23 – Ткань легкого ребенка, умершего на 9 сутки от начала заболевания, возраст 4 года 8 месяцев

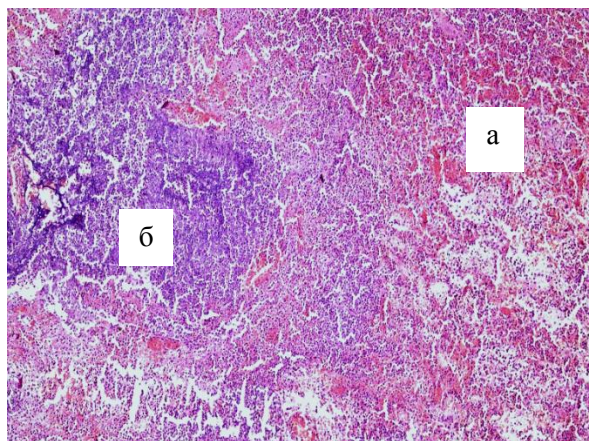
В целом микроскопические изменения в тканях легких имели неоднородный характер. Так, в некоторых участках выявлялись признаки продуктивного воспаления с примесью гигантских многоядерных клеток, что

является характерным патоморфологическим признаком коревой пневмонии. В очагах продуктивного воспаления, в просвете альвеол и в интерстиции легкого, наряду с гигантскими многоядерными клетками, определялись лимфоциты, плазмоциты и макрофаги (рисунок 24).



Примечания: 1. Очаги продуктивного воспаления в легком: в просвете альвеол и в интерстиции легкого скопления лимфоцитов, плазмоцитов макрофагов и единичных гигантских многоядерных клеток (указано стрелками).
2. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

Рисунок 24 – Ткань легкого ребенка, умершего на 9-е сутки от начала заболевания, возраст – 11 мес.



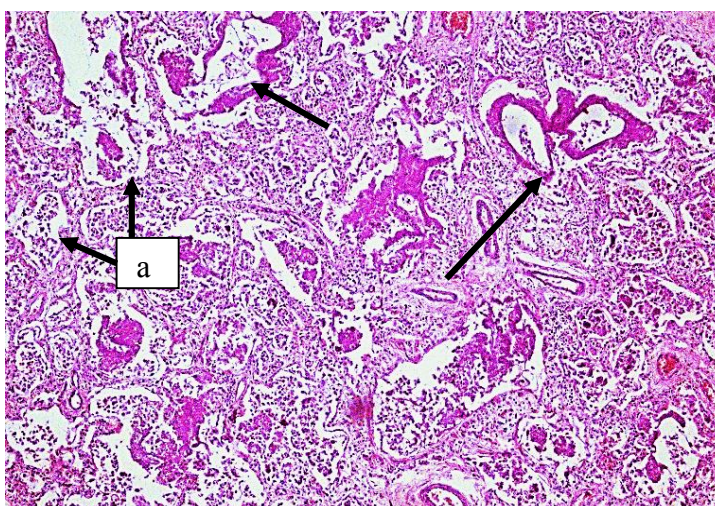
Примечания: а – гистологическая картина очаговой абсцедирующей пневмонии: в просвете альвеол гнойный экссудат с геморрагическим компонентом; б – в левой половине микрофотографии – участок гнойной деструкции ткани легкого с формированием абсцесса
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

Рисунок 25 – Ткань легкого ребенка, умершего на 41 сутки от начала заболевания, возраст 8 месяцев

Вместе с тем, в тканях легкого имели место признаки развития гнойно-деструктивных осложнений коревой пневмонии, обусловленные присоединением бактериальной инфекции. В просвете альвеол определялись

скопления лейкоцитов с примесью эритроцитов. В отдельных участках лейкоцитарная инфильтрация сопровождалась разрушением межальвеолярных перегородок с формированием абсцессов (рисунок 25).

В отдельных случаях, на фоне диффузных воспалительных и дисциркуляторных изменений ткани легкого с обширными дистелектазами легочной паренхимы, определялись признаки острого респираторного дистресс-синдрома. Гистологическими проявлениями респираторного дистресс-синдрома в исследованных случаях, были: выраженный отек интерстиция, очаговая пролиферация и десквамация эпителия бронхов и бронхиол, наличие гиалиновых мембран в просвете альвеол (рисунок 26).



Примечания: а – гистологическая картина респираторного дистресс-синдрома: полнокровие сосудов, выраженный отек интерстиция, в просвете альвеол воспалительный экссудат

1. В бронхах и бронхиолах - очаговая пролиферация и десквамация эпителия; гиалиновые мембраны в просвете альвеол.
2. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

Рисунок 26 – Ткань легкого ребенка, умершего на 13-е сутки от начала заболевания, возраст – 3 года 11 месяцев

Таким образом, клинично-лабораторными показателями тяжелой гипоксии явилось наличие ДН, десатурация. По результатам анализа КЩС - средние величины рН – были в пределах показателей субкомпенсированного респираторного ацидоза 7.2 ± 0.11 . У детей с ОРДС лактат превышал норму в среднем в 3,1 раза ($p < 0,01$), что подтверждает наличие патогенетического звена гипоксии организма. Коревая инфекция у детей с неблагоприятным преморбидным фоном характеризуется развитием гистологической картины бронхопневмонии, осложнявшейся развитием гнойно-деструктивных процессов и респираторного дистресс-синдрома.

Анализ историй болезней пациентов с летальным исходом, а также данные при вскрытии позволили выявить следующее: тяжелое течение кори в виде коревой пневмонии наблюдалось на 5-7-е сутки заболевания, осложнения в виде

бактериальной пневмонии развивались на 6-14-е сутки, ОРДС вирусно-бактериальной этиологии проявился на 9-11-е сутки у детей с сочетанным преморбидным фоном в виде первичной ИДС, ЦМВИ, анемии 1 степени; ЦМВИ+анемия тяжелой степени; синдрома Дауна, ВПС, БЭН, вторичной ИДС, ЖДА; ДЦП, анемии; злокачественной опухоли головного мозга.

3.4.2 Клинические проявления коревой инфекции с вовлечением в инфекционный процесс сердечно-сосудистой системы у пациентов, пролечившихся в МГДБ №3 г. Нур-Султан

Из числа обследованных (338) осложнение со стороны сердечно-сосудистой системы в виде миокардита отмечалось у 2,7% (n=9) детей, 4 случая (1,2%) из них завершились летальным исходом.

Результаты исследования сформированных групп указаны в таблице 20.

Таблица 20 – Распределение пациентов с корью осложненным миокардитом при кори

Распределение пациентов		Группа А (n=4)	Группа Б (n=5)	Общее/ср. знач (n=9)	р
Вакцинация против кори в анамнезе		отсутствует	отсутствует	отсутствует	
ИФА крови на Ig М (корь)		положительный	положительный	положительный	
Наличие преморбидного фона	Анемия легкой степени	0	60%	33,3%	<0,05
	Анемия средней степени	50%	40%	44,4%	<0,05
	Синдром Дауна+ВПС+БЭН 1 ст+анемия тяж ст.	25%	0	11,1%	<0,001
	ЦМВИ+ИДС+анемия 1 ст	25%	0	11,1%	<0,05
Сроки выявления миокардита (день заболевания)		7,25±2,4	8,8±1,8	7,8±1,9	<0,05
Примечания:					
1. ДЦП - десткий церебральный паралич					
2. ЦМВИ - цитомегаловирусная инфекция					
3. ИДС - иммунодефицитные состояния					
4. ВПС - врожденный порок сердца					

При изучении историй болезни нами установлено, что все исследуемые пациенты не были привиты против кори (ККП). В данную когорту исследуемых вошли дети в возрасте от 0 до 5 лет (88,9%), средний возраст составил 35,5±7,6 месяцев. Следует отметить, что в группе детей с летальным исходом (группа А) встречались пациенты более раннего возраста (35,5±7,6) (p<0,05).

Гендерная характеристика детей с наличием миокардита представлена на рисунке 27. В группе детей с благоприятным исходом лица женского пола

составили – 80%, в группе с неблагоприятным исходом отмечалось равномерное распределение пациентов женского и мужского пола – 50%. При этом в 100% случаев у всех детей имеется серологическое подтверждение кори методом ИФА (в крови выявлен Ig M).

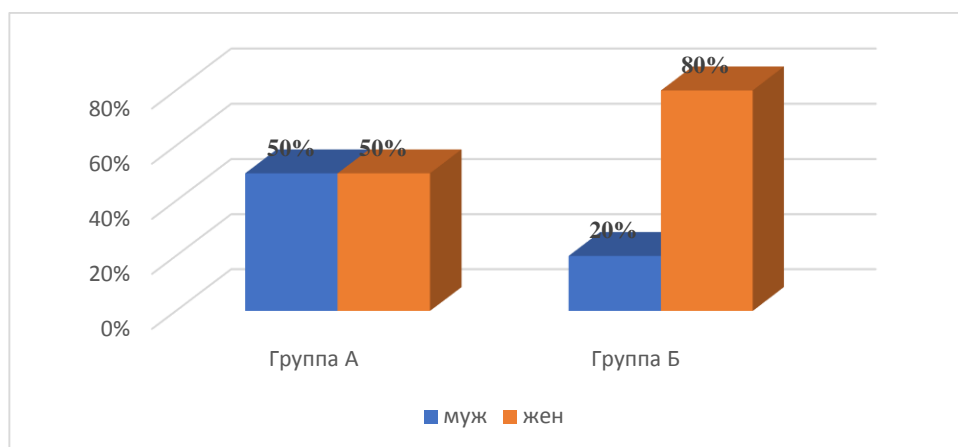


Рисунок 27 – Гендерная характеристика пациентов с миокардитом

Преморбидный фон пациентов с реализацией миокардита показал, что дети имели коморбидные состояния. Так, в группе А анемия легкой степени не регистрировалась, тогда как в группе Б она составила 60% (n=3); анемия средней степени наблюдалась в группе А у 50% (n=3) пациентов, в группе Б – у 40% (n=2); комбинация преморбидного фона в виде синдрома Дауна+ВПС+БЭН 1 степени+анемия тяжелой степени и ЦМВИ+ИДС+анемия легкой степени отмечались у детей в группе А в одинаковой частоте - 25% (n=1), которые завершились летальным исходом (таблица 20).

Согласно международному руководству (European Society of Cardiology, ESC) и Клиническому протоколу диагностики и лечения миокардитов у детей МЗ РК №5 от 03.06.2016 г., для выявления миокардита все пациенты с основной группы с момента поступления были исследованы на наличие «больших критериев» – патологические изменения на ЭКГ (нарушение реполяризации, появление аритмии), повышение концентрации кардиоселективных ферментов (КФК МВ, тропонин Т), увеличение размеров сердца (рентген, ЭхоКГ), развитие кардиогенного шока, застойная СН и «малых критериев» – тахикардия/брадикардия, ослабление первого тона, протодиастолический «ритм галопа».

Клинические проявления миокардита (таблица 21) в виде: тахикардии наблюдались у 25% (n=1) в группе с летальным исходом, и 60% (n=3) в группе с благоприятным исходом. Холодные конечности, бледность кожных покровов, ослабление первого тона регистрировались у всех 100% (n=9) исследуемых пациентах. Артериальная гипотензия наблюдалась у 75% детей группы А и у 60% в группе Б; артериальная гипертензия отмечалась в 25% в группе А и в 40% в группе Б. Аускультативные изменения в виде систолического шума в точке

аускультации митрального клапана выявлены в 100% у детей с летальным исходом и в 60% у пациентов с благоприятным исходом. (n=7).

Таблица 21 – Клинические проявления миокардита у исследуемых детей

Клинические признаки миокардита	Группа А n=4, %	Группа Б n=5, %	Общее/ ср.знач n=9, %	p
Тахикардия	25	60	44,4	<0,05
Брадикардия	75	40	66,7	<0,05
Холодные конечности	100	100	100	<0,01
Артериальная гипотензия	75	60	66,7	<0,05
Артериальная гипертензия	25	40	33,3	<0,01
Бледность кожных покровов	100	100	100	<0,05
Ослабление первого тона	100	100	100	<0,05
Систолический шум в точке аускультации митрального клапана	100	60	77,7	<0,05

При сравнительном анализе данных, выявленных у исследуемых пациентов с благоприятным и летальным исходами, обнаружены статистически значимые различия в следующих показателях: удлинение интервала PR - 75 и 40% (p<0,05) и QT – 50 и 40% (p<0,05) соответственно, изменение сегмента ST наблюдалось в 50 и 20% в исследуемых группах соответственно (p<0,5), наличие низковольтажного QRS-комплекса регистрировалось чаще в группе Б группе и составило 60% в сравнении с группой А, где данные изменения наблюдались у 25% больных корью с осложнениями в виде миокардита (p<0,05). Патологические изменения на ЭКГ регистрировались в виде синусовой тахикардии в группе А в 75% и в группе Б у 80% пациентов (p<0,05). На ЭхоКГ с относительно одинаковой частотой в 75 и 60% пациентов соответственно у исследуемых пациентов отмечалось увеличение диастолического и систолического размеров левого желудочка. Следует отметить, что глобальный гипокинез наблюдался в 100% в обеих группах (p<0,001), (таблица 22).

Таблица 22 – Данные ЭКГ и ЭхоКГ у пациентов с миокардитом

Исследование	Клинические признаки миокардита	Группа А n=4, %	Группа Б n=5, %	Общее/ ср.знач n=9, %	p
1	2	3	4	5	6
ЭКГ	Синусовая тахикардия	75	80	77,8	<0,05
	Удлинение интервала PR	75	40	55,5	<0,05
	Удлинение интервала QT	50	40	44,4	<0,05
	Изменение сегмента ST	50	20	33,3	<0,5
	Низковольтажный QRS	25	60	44,4	<0,05

Продолжение таблицы 22

Исследование	Клинические признаки миокардита	Группа А n=4, %	Группа Б n=5, %	Общее/ ср.знач n=9, %	p
1	2	3	4	5	6
ЭхоКГ	Глобальный гипокенез	100	100	100	<0,001
	Увеличение диасталического и систолического размеров левого желудочка	75	60	66,7	<0,001

Для уточнения диагноза «Миокардит» пациентам также были проведены следующие исследования: прогностические кардиоселективные ферменты (таблица 23): тропонин, МВ-КФК, СРБ, ЛДГ, АСТ, АЛТ, по результатам маркеров миокардита назначена консультация кардиолога, расчет проведен согласно критерия Манна-Уитни.

Таблица 23 – Показатели кардиомаркеров у исследуемых пациентов (критерий Манна – Уитни)

Клинические признаки миокардита	Группа А, n=4	Группа Б, n=5	Всего, n=9	p - значение*
	средн.зн, (стд откл)	средн.зн, (стд откл)	средн.зн, (стд откл)	
АСТ (до 1 года 5-82 Ед/л)	528,35 (81,79)	224,78 (60,35)	258,81 (77,19)	0,05
СРБ (0 – 5 мг/л)	150,13 (33,87)	111,26 (39,76)	128,53 (40,50)	0,001**
Тропонин (0,29 нг/мл)	1,50 (0,41)	1,11 (0,27)	1,29 (0,38)	0,001**
МВ-КФК (0-25 Ед/л)	31,00 (2,45)	28,40 (1,34)	29,56 (2,24)	0,03
ЛДГ (300-450 Ед/л)	783,25 (100,32)	541,60 (144,24)	649 (174,35)	0,01
* – p<0,05; ** – p<0,001				

При изучении показателя тропонина и МВ-КФК в группе детей с летальным исходом его уровень составил $1,50 \pm 0,41$ нг/мл и МВ-КФК $31,00 \pm 2,45$ Ед/л, в группе детей с благоприятным исходом – $1,11 \pm 0,27$ нг/мл, уровень МВ-КФК – $28,40 \pm 1,34$ Ед/л.

Результаты нашего исследования показали, что повышенный уровень ЛДГ отмечался у 100% пациентов с поражением сердца, составив $783,25 \pm 100,32$ Ед/л в группе А и был выше в 1,5 раз в сравнении с основной группой Б, где уровень ЛДГ составлял $541,60 \pm 144,24$ Ед/л. Хотя ЛДГ традиционно используется в качестве маркера повреждения сердца, аномальные значения могут быть результатом полиорганного повреждения (почек, легких, печени) и онкозаболеваний [159].

Кроме того, подробный анализ данных исследуемых детей выявил, что значение СРБ в группе детей с миокардитом и летальным исходом составило $150,13 \pm 33,87$, что было в 1,3 раза (p<0,001) был выше в сравнении в группе с благоприятным исходом $111,26 \pm 39,76$.

Как выяснилось в ходе клинических испытаний, повышенное содержание в сыворотке крови АСТ может указывать на разрушение клеток миокарда через 3-4 дня от начала воспалительного процесса [160]. Анализ уровня количества АСТ у детей с подозрением на миокардит находился в пределах $258,81 \pm 77,19$ ($p < 0,05$). Показатели АСТ в группе А ($528,35 \pm 81,79$) были выше в 2,7 раза в сравнении с основной группой Б ($224,78 \pm 60,35$) ($p < 0,05$) на 8-е сутки заболевания и на 11 сутки заболевания наблюдалось случай повышение АСТ в 4 раза ($787,67 \pm 103,82$) ($p < 0,001$).

Заметим, что полученные нами данные соответствует результатам других исследователей, которые описывают статистически достоверные результаты кардиомаркеров при развитии миокардита на фоне вирусных заболеваний [161, 162].

Согласно «большим и малым» критериям указанным в КП «Миокардиты у детей», миокардит выставляется при наличии двух «больших» или 1-го «большого» и 2-х «малых» критериев. Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что осложнения в виде миокардита были выявлены в основной группе пациентов с наличием неблагоприятного преморбидного фона ($n=158$), в 9 случаях (5,7%), тогда как в контрольной группе у детей с корью без преморбидного фона подобные осложнения не регистрировались.

Надо отметить, что для удобства работы с перечнем факторов риска, определения удельного веса и информативности каждого изученного признака был произведен математический подсчет значимости каждого фактора риска путем определения его прогностического коэффициента. Из 20 клинико-лабораторных признаков, характеризующих миокардит у детей, в результате обработки полученных результатов было оставлено 14 статистически достоверных признаков для I и II группы, которые оказались наиболее информативными. Отбор признаков проводился после вычисления информативности по Кульбаку. Обработка материала проведена с использованием методики моделирования вероятностной алгоритмизации по типу Байеса. Определение прогностического коэффициента (ПК) осуществлялось с использованием критерия Вальда. В результате были составлены дифференциально-диагностические таблицы с перечнем прогностических тест-признаков, где каждый признак выражен числовым диагностическим коэффициентом с положительным или отрицательным значением. Выявлен удельный вес каждого признака. Как показала математическая обработка полученных результатов, определение прогностического коэффициента дает возможность выявить наборы прогностических признаков, характерных для неблагоприятного и благоприятного течений посткоревого миокардита у детей раннего возраста.

Для создания уравнения регрессии всего в анализ было введено 20 переменных методом пошагового включения, из которых 12 были количественными, а 8 – категориальными. Предикторы сочетались в произвольном порядке несколькими этапами, после чего было выбрано одно

уравнение логист-регрессии с показателями верного предсказания. После принудительного включения в модель всех факторов, уровень значимости модели регрессии был равен $p=0.000$, что показывает ее (модели) значимость ($p<0,05$).

Таблица 24 – Результаты построения модели логистической регрессии у детей с преморбидным фоном

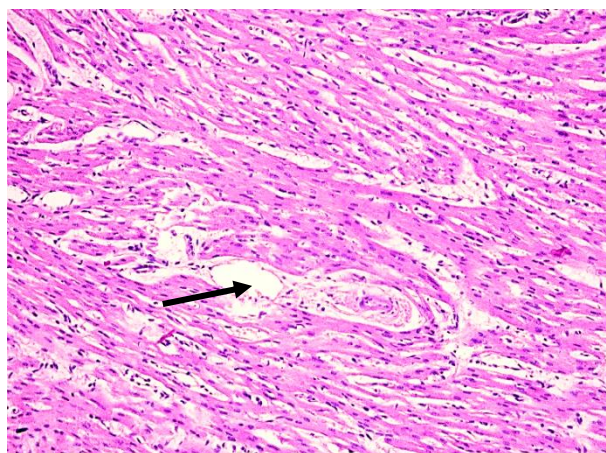
Предикторы/показатели	-2 Log правдоподобие упрощенной модели	хи-квадрат	P
Преморбидный фон;	99,859 ^b	28,799	<0,001
Возраст до 5 лет	72,353 ^b	1,293	<0,001
Вакцинальный статус	82,258 ^a	1,542	<0,05
Гепатоспленомегалия	46,344	1,625	
Тахикардия	72,524 ^b	1,463	<0,05
Холодные конечности	94,172 ^a	1,698	
Артериальная гипотензия/Гипертензия	99,859 ^b	1,293	<0,05
Бледность кожных покровов	72,353 ^b	1,542	
Снижение диуреза	82,258	1,625	
Отеки нижних конечностей	46,344 ^a	1,463	
Наличие третьего тона	72,524 ^b	1,698	
Систолический шум в точке аускультации митрального клапана	53,527 ^b	1,293	<0,05
Удлинение интервала PR и QT	26,547 ^b	1,542	<0,05
Синусовая тахикардия	77,023 ^b	1,625	<0,001
Изменение сегмента ST	75,435 ^b	1,463	<0,003
Увеличение размера диасталического и систолического размеров левого желудочка	82,489 ^b	1,698	<0,05
Глобальный гипокенез	26,547 ^b		<0,05
Высокий показатель ЛДГ	95,878 ^b	5,894	<0,001
Высокий показатель тропанина	95,878 ^b	1,293	<0,001
Повышение СОЭ	95,878 ^b	1,542	
Повышение АСТ	95,878 ^b	1,625	<0,001
Повышение МВ-КФК	95,878 ^b	1,463	<0,001
Изменения ЭКГ	92,789 ^b	1,698	
** – $p<0,001$; * – $p<0,05$ Примечания: 1. ^a – показатели критерии подгонки модели. 2. ^b – показатели критерии подгонки модели			

В таблице 24 представлены итоговые показатели пошагового включения потенциальных предикторов в модель, также приведены уровни значимости с указанием статистики коэффициента Вальда, 2 Log правдоподобия упрощенной модели и хи-квадрата (таблица 24). Тест отношения правдоподобия содержит изменения функции правдоподобия для случая, когда исключается

соответствующий главный действующий фактор; эти изменения выражаются через соответствующие значения теста χ^2 . Выдаваемый уровень значимости $p < 0,001$ указывает на то, что включаемые факторы (вакцинальный статус, преморбидный фон, возраст до 5 лет) оказывают очень значимое влияние на зависимую переменную (развитие миокардита при кори). Тесты отношения правдоподобия показывают, что наибольшую значимость среди факторов в данной модели имеют такие существенно важные показатели, как вакцинальный статус ($p < 0,05$), преморбидный фон ($p < 0,001$), возраст до 5 лет ($p < 0,001$), высокие показатели АСТ, ЛДГ, тропонина, МВ-КФК ($p < 0,001$).

Таким образом, благодаря математическому многофакторному анализу клинико-лабораторных признаков у детей раннего возраста с миокардитом, отработана схема прогнозирования течения заболевания, созданы оптимальные правила для индивидуального прогноза. Данный метод позволяет объективно, с достаточной точностью определить прогноз заболевания для оптимального выбора терапевтического воздействия и повышения эффективности лечения с достижением лучших результатов.

Известно, что золотым стандартом уточнения диагноза «Миокардит» является эндомиокардиальная биопсия. Однако, учитывая возможность развития осложнений после данного исследования (перфорация сердца, фатальные нарушения ритма и проводимости, тромбоэмболии), проведено патоморфологическое исследование внутренних органов пациентов с летальным исходом и описание гистологических препаратов. Так, при исследовании в тканях миокарда определялись признаки неравномерного полнокровия сосудов, стаза и сладжирования эритроцитов в просвете капилляров, выраженного отека фиброзной стромы. Кардиомиоциты были набухшие, в состоянии белковой дистрофии, и в строме органа выявлена неравномерная умеренная лимфоцитарная инфильтрация (рисунок 28).



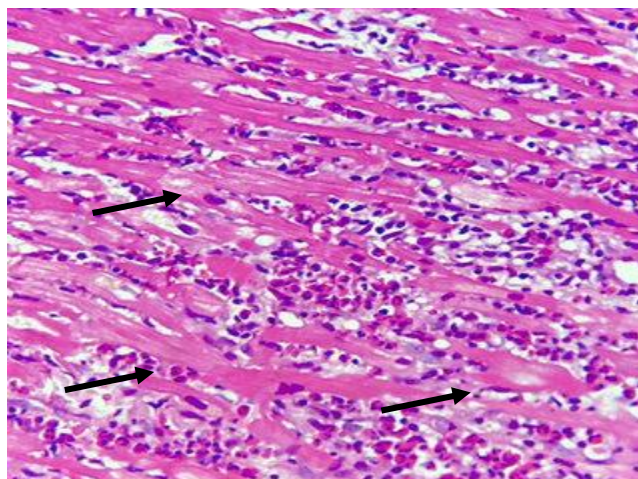
Примечания: 1. Гистологическая картина межучного миокардита: неравномерное полнокровие сосудов, стазы и сладжи эритроцитов в просвете капилляров; выраженный отек фиброзной стромы.

2. Кардиомиоциты в состоянии белковой дистрофии.

3. В строме органа неравномерная умеренная лимфоцитарная инфильтрация. 4. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

Рисунок 28 – Ткань миокарда ребенка, умершего на 12-е сутки от начала заболевания, возраст – 10 месяцев

Помимо этого, отмечается гипертрофия отдельных групп мышечных волокон; в интерстиции отек, полнокровие сосудов, межмышечный отек, рассеянная лимфоцитарная инфильтрация. Кардиомиоциты в состоянии зернистой дистрофии, отдельные – в состоянии некроза, некробиоза. Стазы и сгустки эритроцитов, эритроцитарные, эритроцитарно-фибриновые тромбы в сосудах микроциркуляторного русла (рисунок 29).



Примечания: 1. Гистологическая картина миокардита: полнокровие сосудов, стазы и сгустки эритроцитов в просвете капилляров; выраженный отек в интерстиции. 2. Кардиомиоциты в состоянии зернистой дистрофии, некрозы и некробиоза. 3. В строме органа неравномерная выраженная лимфоцитарная инфильтрация. 4. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

Рисунок 29 – Ткань миокарда ребенка, умершего на 9-е сутки от начала заболевания, возраст – 71 месяцев

В ходе нашего исследования достоверно выявлено, что показатели гистологических исследований подтверждают анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных, указывающих на миокардит.

3.4.3 Клинические проявления коревой инфекции с вовлечением в инфекционный процесс ЦНС у пациентов, пролечившихся в МГДБ №3 г. Нур-Султан

В данном разделе описаны 2 клинических случая детей с посткоревым энцефалитом, находившихся на стационарном лечении в МГДБ №3 в 2018 г. Диагноз «Энцефалит» выставлен согласно клиническому протоколу №4 «Энцефалит у детей и взрослых» МЗ РК от «9» июня 2016 года.

В рамках исследования нами наблюдались 2 пациента мужского пола с острым посткоревым энцефалитом которые указаны в (таблица 25), средний возраст детей составил $22,6 \pm 8,14$ месяцев, фоновое состояние обуславливалось

ЦМВИ +анемия 2 ст. (летальный исход), БЭН+анемия 1 ст. (благоприятный исход).

Следует подчеркнуть, что данные пациенты не были вакцинированы против кори. В большинстве случаев показатели детей при поступлении в стационар имели характерные признаки болезни: повышение температуры тела до 38,5-40°C, нормальные значения частоты дыхания (28 и 30 вдохов в минуту), частота пульса (120 и 130 ударов в минуту), склонность к гипотонии отмечена только у одного из детей (98/65 и 95/65 мм.рт.ст).

Таблица 25 – Данные о двух пациента с посткоревым энцефалитом

Показатели		Пациент 1	Пациент 2
Возраст		19 мес	32 мес
пол		муж	муж
Наличие вакцины		-	-
ИФА крови на Ig M и Ig G (корь)		+	+
Наличие преморбидного фона		БЭН+ Анемия 1 ст	ЦМВИ+ Анемия 2 ст
На какой день после высыпания появились признаки энцефалита		8	7
Классическая клиника кори		+	+
Неврологический статус Клинические проявления	Шкала комы Глазго по баллам	9	7
	Сонливость/раздражительность	+	+
	Головная боль диффузного характера	+	+
	нарушение сознания	+	+
	судороги	+	+
	гиперкинез	+	+
	Нарушение речи	-	+
	Паралич конечностей	-	+
Наличие менингеальных знаков	Шаткость походки	-	+
	Ригидность затылочных мышц	+	+
	Симптом Брудзинского	-	+
	Симптом Кернинга	-	+
СМЖ	Симптом Лессажа	-	-
	Цитоз (В 1 мкл: До 3 мес.-25 клеток; До 1 г 14 – 15 клеток; 1-5 лет 10 – 15 клеток; 6 – 10 лет 7 – 10 клеток; старше 10 лет 4 – 6 клеток)	53	82
	Клеточный состав: (лимфоциты до 70%)	89	82
	Белок (до 3 мес. 0,35 – 0,45 г/л; от 4 мес. до 1 года 0,3 – 0,35 г/л; 1 – 13 лет 0,2 – 0,3 г/л; старше 13 лет до 0,5 г/л)	3,5	3,7
	Хлориды (125–135 ммоль/л)	127	132
Глюкоза (2,2–3,9 ммоль/л)	2,3	2,5	

Первый ребенок в возрасте 19 месяцев (№1) поступил в МГДБ №3 с признаками, характерными для периода пигментации при кори. В анамнезе

отмечалось наличие лихорадки, конъюнктивита, кашля и сыпи. Показатели при поступлении: T-38,8°C, частота дыхания – 30 вдохов в мин., артериальное давление – 95/65 мм.рт.ст., частота пульса – 130 ударов в минуту. На 3-й день госпитализации появились признаки энцефалита: сильное беспокойство, головная боль, однократные судороги, гипотония. Оценка по шкале Глазго составила 12 баллов (открывание глаз – в ответ только на болевой раздражитель – 4, В ответ на голосовой раздражитель – спутанная речь – 4, Двигательная реакция – отдергивание в ответ на болевой раздражитель – 4). Наблюдался положительный симптом ригидности затылочных мышц. Диагноз кори был подтвержден обнаружением Ig класса M и G в ИФА.

Вследствие обследования пациенту был выставлен диагноз: «Посткоревой энцефалит» и, согласно КП №4 «Энцефалит у детей и взрослых» МЗ РК от «9» июня 2016 года, назначена эмпирическая терапия. В дальнейшем состояние в динамике стабилизировалось, менингеальные знаки отмечались как отрицательные, судороги в отделении ОРИТ не проявлялись, шкала Глазго составила 13-14 баллов.

Второй ребенок в возрасте 32 месяцев (№2) поступил в стационар на 7-е сутки заболевания корью на стадии пигментации. При этом признаки энцефалита проявлялись наличием апатии и сонливости, повышения температуры тела, головной боли диффузного характера, гипотонии, оценка по шкале Глазго составляла 9-10 баллов (открывание глаз – в ответ только на болевой раздражитель – 2. В ответ на голосовой раздражитель – спутанная речь – 4, Двигательная реакция – отдергивание в ответ на болевой раздражитель – 4). В анамнезе отмечался однократный эпизод судорог в начале заболевания. Объективно наблюдались слабopоложительные менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц и верхний симптом Брудзинского. Очаговая и неврологическая симптоматика фиксировалась в виде нарушения сознания, судорог, гиперкинеза, нарушения речи (отвечает отрывисто), паралича конечностей, шаткости походки. Из клинических проявлений кори до госпитализации отмечалось наличие лихорадки (в течение 5 дней от 38,5°C до 39.9°C), конъюнктивита, кашля и макулопаулезной сыпи. До госпитализации лечение ребенок получал амбулаторно, без антибиотика. Диагноз кори был подтвержден обнаружением Ig класса M и G в ИФА. На основании результатов обследования выставлен диагноз: «Посткоревой энцефалит». Назначена эмпирическая терапия: цефтриаксон, Ig, гормональная терапия – дексаметазон, а также, согласно рекомендациям ВОЗ, витамин А (один раз в день дозы 200 000 МЕ витамина А в течение двух дней подряд всем заболевшим корью детям в возрасте ≥ 12 месяцев [163].

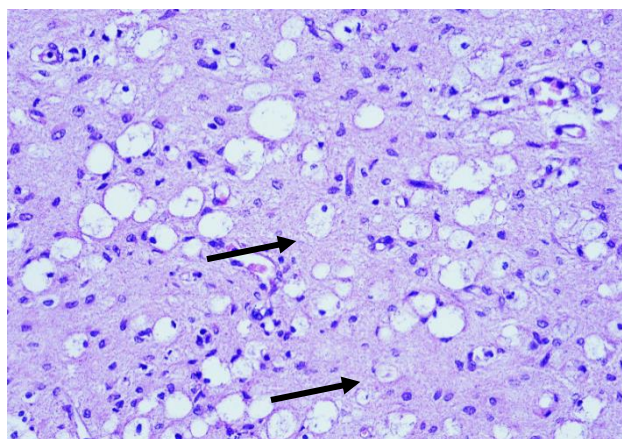
По установленному регламенту, пациенту № 1 (19 мес.), с учетом более раннего его возраста, была проведена НСГ, которая выявила признаки отека головного мозга.

Помимо того, проведенные пациентам спинномозговые пункции и анализы ликворограммы показали повышение давления, цитоз лимфоцитарного

характера (№1 – 82, №2 – 89 соответственно), а также высокий уровень белка (№1 – 3,7; №2 – 3,5).

При повторной люмбальной пункции пациента №1, на 6-е сутки заболевания, показатели ЦСЖ находились в пределах нормы (цитоз – 12 мкл, белок – 0,3), также повторные показатели общего анализа крови, СРБ не превышали референсные значения, и ребенок был переведен в общую палату отделения.

Тем не менее, несмотря на проводимое лечение, в динамике состояние пациента №2 прогрессивно ухудшилось, сознание стало спутанным, по шкале Глазго – с 7 баллов до 5 баллов, и на 17-е сутки был зарегистрирован летальный исход. При этом, после проведения гистологической обработки ткани головного мозга, на патологоанатомическом вскрытии обнаружены признаки острого расстройства микрогемодикуляции, а также были выявлены признаки выраженного периваскулярного и перицеллюлярного отека с явлениями сетчатого разрежения вещества головного мозга. Кроме того, отмечались признаки периваскулярного глиоза с примесью лимфоцитов и единичных лейкоцитов, рассеянная лимфоцитарная инфильтрация ткани головного мозга, местами с примесью лейкоцитов (рисунок 30).

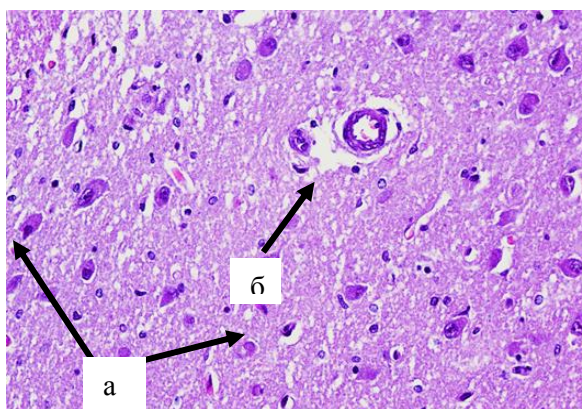


Примечания: 1. Выраженный перицеллюлярный и периваскулярный отек вещества головного мозга; периваскулярный глиоз и рассеянная лимфоцитарная инфильтрация ткани головного мозга, местами с примесью лимфоцитов и единичных лейкоцитов.

2. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

Рисунок 30 – Ткань головного мозга ребенка, умершего на 17-е сутки от начала заболевания, возраст – 32 месяца

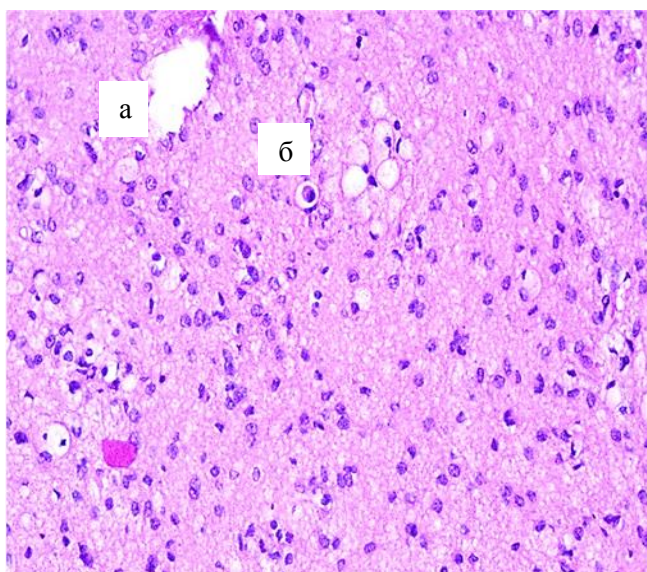
При этом, нейроны и глиальные клетки коры головного мозга находились в состоянии дистрофических изменений с явлениями острого набухания и деформации тел нейронов. Встречались единичные клетки-тени. Стенки артериол с явлениями фибриноидного набухания (рисунок 31).



Примечания: а – нейроны и глиальные клетки коры головного мозга; б – стенки артериол в состоянии фибриноидного набухания – Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

Рисунок 31 – Нейроны и глиальные клетки коры головного мозга в состоянии дистрофических изменений с явлениями острого набухания и деформации тел нейронов

Нередко обнаруживались мелкие очаги энцефаломалиции с образованием мелких ложных кистозных полостей. Вокруг ложных микрокист выявлялись группы тучных макрофагов (рисунок 32).



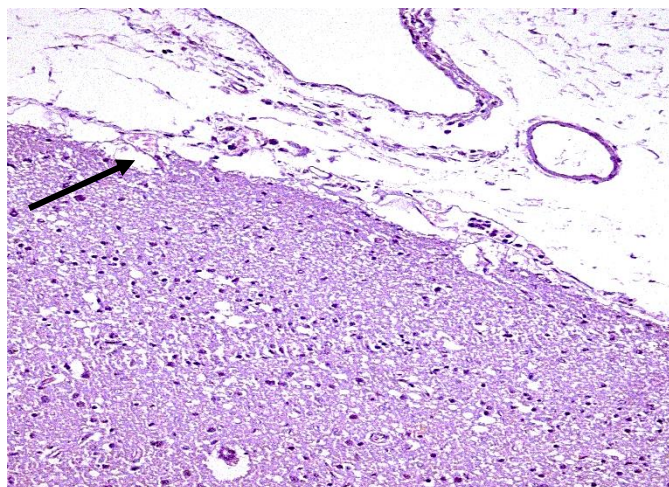
а – ложная микрокистозная полость; б – вокруг которой определяются очаговые скопления тучных макрофагов

Рисунок 32 – Ткань головного мозга ребенка, умершего на 17-е сутки от начала заболевания, возраст – 32 месяца

Примечание – Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

В мягкой мозговой оболочке наблюдались паретическое расширение и неравномерное полнокровие сосудов, выраженный отек и разрыхление волокнистых структур мягкой мозговой оболочки. В просвете капилляров

выявлялись стазы и сладжи эритроцитов с примесью лимфоцитов и лейкоцитов. Неравномерная, умеренная лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация мягкой мозговой оболочки, иногда с примесью лейкоцитов (рисунок 33).



Примечания:1. Парез сосудов, стаз эритроцитов и лимфоцитов в просвете капилляра; выраженный отек мягкой мозговой оболочки с умеренной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрацией.

2. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

Рисунок 33 – Ткань головного мозга ребенка с фрагментом мягкой мозговой оболочки, умершего на 17-е сутки от начала заболевания, возраст – 32 месяца

Согласно литературным данным, острый постинфекционный коревой энцефалит представляет собой осложнение, связанное с инфекцией MeV, которое, по-видимому, связано с аутоиммунной реакцией против основного белка миелина, экспрессируемого олигодендроцитами [164]. Энцефалит вызывает поражения ЦНС как в белом, так и в сером веществе и характеризуется воспалением головного мозга и перивенозной демиелинизацией [164, p. 159-170]. Надо отметить, что острый энцефалит часто ассоциируется с другими иммунологическими аномалиями, такими как высокие уровни антител IgE в сыворотке [165]. В целом, острый энцефалит при кори недостаточно описан в современной литературе. Отдельные группы исследователей, основываясь на отсутствии обнаружения вируса, в некоторых случаях поддерживают возможную связь развития энцефалита с аутоиммунной реакцией, ввиду присутствия основного белка миелина (МВР) в спинномозговой жидкости (ЦСЖ), свидетельствующего об аутоиммунно-опосредованном энцефалите [165, p. 1017-1-1017-25].

3.4.4 Клинический случай подострого склерозирующего панэнцефалита

Клинический пример: Ребенок О. история болезни №17766 поступил в МГДБ №3 26.10.2021 г., со слов мамы с 24.10.21 г. у ребенка отмечается нарастание очаговой неврологической симптоматики, периодически субфебрилитет до 37,6*С.

Из анамнеза: в возрасте 7 месяцев ребенок перенес коревую инфекцию. Согласно литературным данным, у детей инфицированных вирусом кори в возрасте до 12 месяцев, возрастает частота развития ПСПЭ до 1/609, а у детей в возрасте до пяти лет - 1/1367 [166]. Спустя 3 года, в конце мая 2021 г., у ребенка впервые появилась очаговая симптоматика в виде шаткости походки, сонливости, слабости, утомляемости, слабости в нижних конечностях. За медицинской помощью не обращались, т.к. мама не связывала данные проявления с каким-либо патологическим состоянием. В августе 2021 г. ребенок получил травму головы вследствие падения. Обращались в травматологический пункт, получили лечение. После чего у ребенка отмечается усиление очаговой симптоматики: со слов мамы, появилось непроизвольное кивание головой, нарушение координации, усиление шаткости походки. С этими симптомами ребенок был госпитализирован в отделении неврологии МДГБ №2, где находился с 26.08.2021 г. по 14.09.2021 г. с клиническим диагнозом «Подострый склерозирующий панэнцефалит Ван-Богарта. Симптоматическая эпилепсия». Выписан на амбулаторное лечение без улучшения состояния. Ребенок лечился на Украине в г. Киев у профессора Мальцева Д.В. без положительной динамики. По СМП доставлен в МГДБ №3. В лечении по рекомендациям украинских коллег ребенок получает ламивудин, изоприназин, артесунат, зарсио, нуклекс, эпобикрин, медрол, клоназепам, кеппру, депакин, пропес, инфламафертин, форслив, карлив, альфарекин. В дальнейшем мама отмечает полное отсутствие реакции на механические раздражители, поперхивание во время кормления. Наблюдались приступы судорог по типу «дроп – атак».

Из анамнеза жизни: ребенок - первенец в семье. В связи с недостижением вакцинального возраста не был привит, поэтому переболел корью в 9 месяцев. Также есть младшая сестра, которая получила вакцину ККП по возрасту, корью не болела.

На момент осмотра при поступлении общее состояние ребенка зарегистрировано как тяжелое, за счет неврологической симптоматики (неврологического дефицита, бульбарного синдрома, синдромов: двигательных, чувствительных нарушений, синдрома патологии черепных нервов, синдрома нарушения высших корковых функций) на фоне поражения ЦНС (ПСПЭ). Известно, что при ПСПЭ у пациентов развиваются тяжелые физические и психические нарушения, а также потеря контроля над движениями, которая имеет тенденцию развиваться в миоклонические подергивания и спазмы, судороги и кому. Пациенты, перенесшие первичную инфекцию в возрасте до двух лет, более подвержены риску развития ПСПЭ. Было высказано предположение, что незрелая иммунная система в возрасте до двух лет может способствовать персистирующей инфекции головного мозга [167]. Наши данные коррелируют с данными зарубежных исследователей – у данного пациента наблюдалось нарушение сознания на фоне поражения ЦНС. Оценка по шкале ШКГ составляла 12-13 баллов, речь отсутствует. Продуктивному контакту недоступен. Сохранена двигательная реакция в виде потдёргивания конечности в ответ на болевое раздражение, наблюдаются хаотичные хаотичные движения

левой рукой. Болевые и тактильные реакции снижены. Судорог нет. Осознанной реакции на окружающих нет. Глаза открывает спонтанно, взгляд не фиксирует, эмоции отсутствуют. Менингеальные знаки отрицательные. Зрачки S=D, средней величины, фотореакция сохранена. На момент осмотра не температурит. Периодически отмечается субфебрилитет. Кормится по назогастральному зонду, кашей "Нутрикомп энергия" (по 200 мл на кормление), питание усваивает. Рвоты нет. Вес – 12 кг. Кожные покровы бледные, чистые, теплые на ощупь. Конечности также теплые на ощупь. Нарушений микроциркуляции нет. Видимые слизистые влажные, бледно-розовые. Саливация сохранена. В легких дыхание жесткое, прослушивается равномерно, в нижних отделах хрипов не слышно. Одышки нет. Периодически слышны оральные хрипы. В оксигенотерапии не нуждается. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс удовлетворительного напряжения и наполнения. Гемодинамика стабильная. Живот мягкий, пальпации доступен по всем отделам. Печень до 2,0 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный. Мочится самостоятельно, моча светло-желтого цвета, визуально прозрачная.

Как правило, диагноз ПСПЭ ставится посредством анализа клинических симптомов, неврологических и лабораторных данных, таких как кровь, спинномозговая жидкость, электроэнцефалограммы и визуализирующие исследования [168].

Так, при изучении анализов пациента, нами выявлено токсическое поражение печени выраженная синдромом цитолиза в виде повышения показателей АЛТ (1815,30 Ед/л) и АСТ (2220,90 Ед/л) в 45 и 35 раз соответственно и воспалительными изменениями в виде повышения СРБ до 20 мг/л. После консультации неврологом были отменены препараты, не имеющие доказательную эффективность и обладающие выраженным токсическим действием. В результате коррекции лечения, в динамике наблюдалось снижение АЛТ до 82,36 Ед/л и АСТ до 59,93 Ед/л, снижение СРБ до 1,6 мг/л. Содержание ферритина крови повышено в 5-6 раза до 828,3 мкг/л, что, очевидно, связано с острым повреждением печени и наличием воспалительных изменений у ребенка.

Высокий уровень прокальцитонина (ПКТ) до 13,8 нг/мл отмечался у ребенка в начале заболевания, что указывает на начало воспалительных изменений в легких у ребенка. В динамике с подключением антибактериальной терапии отмечается снижение ПКТ до 0,3 нг/мл. (таблица 26). Проведенные исследования в диагностическом плане - ПЦР и серологические анализы на гепатиты группы А, В, С - отрицательные.

При исследовании в стационаре ОАК у ребенка отмечалась анемия легкой степени, которая в дальнейшем прогрессировала до средней степени тяжести. При повторном анализе наблюдалась тромбоцитопения до $145 \times 10^9/\text{л}$, которая по-видимому, связана с нарушением функции печени. В динамике количество тромбоцитов нарастает до $641 \times 10^9/\text{л}$. На 7-8-е сутки у пациента наблюдается нарастание лейкоцитоза с $10,5 \times 10^9/\text{л}$ до $21,66 \times 10^9/\text{л}$ и ускорение СОЭ с 30 до 52 мм/час, в связи с воспалительными изменениями в легких, которые совпадают

с рентгенологическими данными. Моноцитоз до 18% отмечался на 12-13-е сутки заболевания (таблица 27)

Таблица 26 – Биохимический анализ крови

Биохимический анализ	26.10. 2021 год	29.10. 2021 год	01.11. 2021 год	03.11. 2021 год	05.11. 2021 год	08.11. 2021 год
АЛТ (Ед/л)	1815,3	1539,9	473,55	223,29	148,92	82,36
АСТ (Ед/л)	2220,9	637,7	108,13	46,60	63,90	59,93
Альбумин (г/л)	41,8	34,8	32	29,1	32,5	36,7
Общ. билирубин (мкмоль/л)	5,93	21,84	5,30	5,47	7,70	6,18
Билирубин прямой (мкмоль/л)	2,75	13,46	2,10	-	-	-
Глюкоза (ммоль/л)	1,77	7,28	3,21	4,41	5,0	5,10
Калий (ммоль/л)	4,7	3,7	4,1	3,8	3,8	4,7
Кальций (ммоль/л)	2,19	2,08	2,01			
Креатинин (мкмоль/л)	26,771	26,867	26,273	20,898	16,000	15,000
Мочевина (ммоль/л)	7,05	3,92	1,51	0,84	1,24	1,44
Натрий (ммоль/л)	140	132	138,8	138	135,2	138,4
Общ. белок (г/л)	72,6	59,3	57,8	53,4	60,6	69,2
СРБ (мг/л)	20,0	10,4	16,3	59,9	25,6	5,7
Хлор (ммоль/л)	105,0	96,0	99,4	100,0	100,5	104,2
Ферритин (ug/l)	-	828,3	-	-	-	-
Прокальцитонин (ng/ml)	-	13,8	-	0,4	0,3	-

Таблица 27 – Общий анализ крови

Общий анализ	27.10. 2021 год	29.10. 2021 год	01.11. 2021 год	03.11. 2021 год	05.11. 2021 год	08.11. 2021 год
Нв (г/л)	103	104	100	97,0	90,0	73
Эритроциты (10*12/л)	3,89	3,73	3,79	3,67	3,23	2,67
Гематокрит (%)	32,50	30,40	31,40	30,30	-	22
Тромбоциты (10*9/л)	325	145	151	180	398,0	641
Лейкоциты (10*9/л)	3,70	3,27	4,9	10,50	21,66	18,68
Нейтрофилы (%)	69,7	-	48	-	-	-
Эозинофилы (%)	-	-	1,0	-	-	-
Моноциты (%)	3,0	14,74	6,0	4	5	18
Лимфоциты (%)	27,3	44	45,0	40	22,4	27
Сегментоядерные (%)	69,7	41	48	55	61	53
Палочкоядерные (%)	-	-		1	3	2
Базофилы (%)	3	-	0	-	-	-
СОЭ (мм/час)	5	15	21	30	30	52

Кроме того, при исследовании антител к кори обнаружены положительные результаты ИФА крови на корь (имелись на руках) - Ig G (33,08) от 28.08.2021 г. и от 08.11.2021 г. соответственно.

Вследствие присоединения присоединением катарально-респираторного синдрома и усиления интоксикации состояние пациента в динамике стало ухудшаться. В легких отмечалось жесткое дыхание, в нижних отделах несколько ослаблено, при этом сохранялись разнокалиберные хрипы с двух сторон в умеренном количестве. В связи с наличием указанных респираторных симптомов, пациенту было проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки (РОГК).

При анализе РОГК, выявлены следующие результаты:

28.10.2021. – Острые сосудистые циркуляторные изменения.

03.11.2021. – Острая правосторонняя в/долевая п/сегментарная плевропневмония.

08.11.2021 г. – Двусторонняя пневмония, справа – полисегментарная. Признаки ателектаза верхней доли правого лёгкого.

10.11.2021 г. – КТ-признаки правосторонней верхнедолевой пневмонии, сегментарного ателектаза верхней доли правого легкого.

15.11.2021 г. – Двусторонняя пневмония, в стадии разрешения. Динамика положительная.

Поражение ЦНС. Следует отметить, что вирус кори, выделенный из мозга пациентов с ПСПЭ, имеет мутации, специфичные для генов М, F и Н (особенно гена М) и характеризуется нейросовместимостью, нейропатогенностью [169]. Примечательно, что во всех случаях ПСПЭ с поражением моста головного мозга преимущественно разрушается вентральный мост и средние ножки мозжечка [170]. Средняя ножка мозжечка состоит из афферентов ядер моста, которые являются частью корково-пункто-мозжечковой оси, которая передает желаемое положение частей тела при предполагаемом двигательном движении [171]. Само собой разумеется, что инфекция ПСПЭ кортикальных структур и предрасположенность ПСПЭ к вентральному мосту могут быть связаны со схожим тропизмом, присущим вирусу кори. Возможно, что преимущественное инфицирование структур белого вещества, наблюдаемое в кортикальных нисходящих волокнах, основании моста и средней ножке мозжечка, может объяснить картину очагов поражения ПСПЭ. Исследования показали раннее вовлечение трактов белого вещества с помощью изображений МРТ и диффузионно-тензорной визуализации (DTI) [172]. Хотя первичные инфекции ствола головного мозга при ПСПЭ рассматриваются как аберрантные, они придерживаются модели транслокации вируса кори, соответствующей более типичным проявлениям.

При анализе МРТ головного мозга выявлены следующие результаты: 01.09.2021 г. (имелись на руках) T1, T2 - взвешенные изображения, T2ВИ - с подавлением сигнала от жидкости, диффузно-взвешенные изображения. Перивентрикулярно, в лобных и в затылочных долях, субкортикально в теменной доли слева определяется диффузное умеренное повышение

интенсивности сигнала на T2-ВИ и T2-TIRM, без четких контуров. Субарахноидальное пространство конвекситальной поверхности головного мозга умеренно сужено во всех отделах.

28.10.2021. Перивентрикулярно и субкортикально в белом веществе и кортикального в проекции варолиева моста определяются зоны и участки с нечеткими неровными контурами, неправильной формы, с неоднородно измененным МР-сигналом гиперинтенсивным на T2ВИ, dark-fluid, с участками повышения МР-сигнала в правой теменной доле на DWI с фактором диффузии $b=1000$, за счет цитотоксического отека. Наблюдаются МРТ-признаки энцефалита, очаговых поражений вещества головного мозга с участками цитотоксического отека в правой теменной доле, умеренной внутренней гидроцефалии, патологической извитости внутренних сонных и позвоночных артерий - кинкинг, мелкой ретроцеребеллярной арахноидальной кисты.

Надо отметить, что наши результаты совпадают с данными ряда исследований МРТ головного мозга, которые описываются в статьях известных ученых, - с изменением сигнала в лобных (25,0%), теменных (18,4%) и затылочных долях (15,8%) [173].

Обсуждение исследовательских результатов по ПСПЭ. Примерно у одного из 1000 детей, инфицированных в раннем возрасте, обычно через несколько лет после первоначальной инфекции развивается медленно прогрессирующее и неизменно смертельное заболевание ЦНС ПСПЭ. Во время появления клинических признаков неврологического заболевания (например, изменение поведения, снижение успеваемости в школе, судороги и т.д.) вирус кори широко распределяется в нейронах ЦНС, присутствует воспалительный процесс, уровни антител высоки. Следовательно, на инфекцию возникает иммунный ответ, но он неэффективен для уничтожения вируса или контроля репликации в ЦНС [174]. Хотя вирус кори является в первую очередь лимфотропным вирусом, он также может инфицировать ЦНС. Одним из путей проникновения вируса в ЦНС может быть гематогенный путь через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [175]. Поскольку эндотелиальные клетки восприимчивы к инфекции *in vitro*, *in vivo* и в случаях SSPE, их инфицирование в ГЭБ также может дать возможность МЭВ достичь ЦНС [176, 177]. Кроме того, лимфоциты также способны проходить через ГЭБ, это означает, что инфицированные MeV лимфоциты могут переносить вирус через ГЭБ [178]. Однако конкретные механизмы, позволяющие вирусу проникать в ЦНС, остаются неясными [176, p. 649-660]. Гиперфузогенный фенотип, по-видимому, необходим для распространения вируса по нейронам даже в отсутствие известного рецептора.

Принято считать, что ПСПЭ проходит четыре отдельных этапа. Стадия I включает изменения личности и нарушение поведения. Стадия II характеризуется стереотипными миоклоническими сокращениями мышц, плохой координацией, хореоатетозом, тремором и судорожными двигательными симптомами. Стадия III характеризуется комой, опистотонусом, децеребрационной ригидностью и дистонией. Стадия IV прогрессирует с потерей функции коры головного мозга, менее частым миоклонусом,

уменьшением гипертонии и, в конечном итоге, смертью. Эта картина согласуется с опосредованной вирусом деструкцией нейронов конечного мозга (т.е. затылочной, теменной и лобной долей), вызывающей изменения личности и когнитивных функций на стадии I и вирусной инфильтрацией ромбовидного мозга на более поздних стадиях, что в конечном итоге вызывает ступор, кому и смерть [178, p. 135-138]. В соответствии с этими стадиями заболевания диагноз ПСПЭ основывается на характерных клинических признаках и симптомах, включая изменения личности, постепенное ухудшение психического состояния и миоклонус, в сочетании с периодической активностью электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и повышением уровня противокоревой иммуноглобулина G (IgG) в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (ЦСЖ) [173, p. 1712-1714].

На сегодняшний день «ранний» тропизм и распространение *парамиксовирусов* внутри ЦНС на ранних стадиях инфекции остаются плохо документированными. Также очень мало доступных данных о клеточных и молекулярных механизмах, регулирующих инвазию в ЦНС, исследования в основном ограничиваются клиническими симптомами, серологией, секвенированием РНК и иммуноокрашиванием тканей. Хотя ПСПЭ считается не часто встречающимся осложнением, однако он является грозным осложнением кори и может завершиться летальным исходом. Риск возникновения ПСПЭ у больных корью выше у детей младшего возраста и особенно высок грудничков. Вирус кори однозначно можно предотвратить с помощью вакцинации, но система здравоохранения в ближайшее время может столкнуться с большим количеством случаев заражения при повторном появлении кори в связи с низким охватом вакцинации за счет пандемии COVID-19.

Подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ) является разрушительным осложнением вируса кори и одним из редких осложнений персистирующей коревой инфекции. Это заболевание развивается примерно через 2-10 лет после начала заболевания корью, вызывая снижение интеллекта, изменения личности, брадикинезию и т.д. [165, p. 1017-1-1017-15]. Кроме всего прочего, вследствие ПСПЭ прогрессирует церебральная атрофия, которая приводит к тяжелой деменции, вегетативному состоянию и, в конечном итоге, к смерти [179].

В снижении числа случаев кори значительную роль сыграла вакцинация – оказавшись чрезвычайно эффективной, она снизила тем самым случаи ПСПЭ. Тем не менее, корь остается эндемичной во многих странах из-за неравного доступа к вакцинации, а также вследствие того, в промышленно развитых странах произошло повторное появление кори в результате отказа от вакцинации [162, p. S82; 180, 181].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Корь – это опасное инфекционное заболевание, характеризующееся острым течением и высокой контагиозностью. Болезнь распространена во всех континентах. Вспышки эпидемий кори в разных странах фиксируются каждые 10 лет. Одной из самых эффективных методов профилактики считается вакцинация, которая способствует максимальному снижению риска осложнений заболевания. Высокая эффективность используемых противокоревых вакцин способствовала существенному снижению заболеваемости и смертности детского населения во всем мире. В 2016 г. в США при 95%-ной вакцинации детского населения была успешно достигнута элиминация кори на всей территории страны. На сегодняшний день в Европе, согласно статистическим данным ВОЗ, корь продолжает оставаться эндемическим заболеванием в 11 из 53 стран.

Наличие пробела в иммунизации в виде отсутствия вакцинации явилось основной причиной возникновения коревой инфекции у детей. В связи с низким охватом вакцинацией населения по ряду причин, наблюдалась эпидемия кори в странах Европы и Азии в 2018-2019 годах, которая явилась одной из основных проблем здравоохранения, в том числе и в нашей стране.

В рамках проводимого исследования были поставлены и решены следующие задачи: распространённость заболевания в стране и в регионах, причины предшествующие росту заболевания, проведена генетическая идентификация и характеристика зарегистрированных вирусов кори в Республике Казахстан, установлены клинические особенности заболевания на современном этапе у различных групп пациентов, а также ее зависимость от циркулирующего штамма.

Согласно данным проведенной работы, установлено, что, заболеваемость корью в РК за 2018 г. составила 3,2 на 100 тыс. населения. Наибольший пик заболеваемости корью в стране пришелся на 2019 год, когда показатель заболеваемости вырос в 22 раза, составив 71,9 на 100 тыс. населения. В РК за 2018-2019 годы показатели заболеваемости корью среди детей характеризуются распространением вируса по всем регионам страны, которая связана с низким охватом вакцинации: не привито 0-11 месяцев 48,4% (n=4098), 12-23 месяцев 31,4% (n=2659), 24-60 месяцев 11,5% (n=974), 6-14 лет 5,2% (n=439), 15-18 лет 3,5% (n=289). Следует отметить, что дети не получали вакцинацию по различным причинам, среди которых доминирует недостижение прививочного возраста – 48,2% (3952) в основном у детей до года, медицинский отвод – у 30,4%, отказ от вакцинации фиксировался у – 21,4% пациентов заболевших корью по республике.

В г. Нур-Султан высокая заболеваемость корью была установлена у детей в возрасте от 12 до 47 месяцев, составив – 55,3%, преобладали лица мужского пола – 56,8%, неблагоприятный преморбидный фон регистрировался у 46,7%.

Во всем мире число больных корью резко возросло в связи с пятью циркулирующими генотипами (B3, D3, D9, G3, и H1), генотипы D8 были в основном обнаружены в Европе и Азии, тогда как генотипы H1 и B3 преобладали

в США и Китае соответственно [180, p. 1754-1769]. В рамках исследования была проведена генетическая идентификация и характеристика зарегистрированных вирусов кори, которая позволила нам выделить конкретное возникновение различных вспышек, вызванных двумя генотипами (D8 и B3) в Республике Казахстан. Анализ течения кори у детей в зависимости от циркулировавших штаммов в РК показал, что в 2018-2019 годах был выявлен генотип B3 и D8 с генетическими линиями («MVс/Frankfurt Main.DEU/17.11/[D8]», «MVс/Osaka.JPN/29.15/[D8]», «MVс/Gir Somnath.IND/42.16/[D8]» и «MVс/Dublin.IRL/8.6/[B3]», «MVс/Kabul.AFG/20.14/[B3]»), которые ранее не регистрировались, что говорит об импортировании особо вирулентных и патогенных вирусов. Полученные нами результаты коррелируют с данными ученых, которые связывают выделенные штаммы с высокой заболеваемостью и летальностью [125, p. 704-709; 126, p. e80-1-y80-7].

В 2018-2019 гг. в г. Нур-Султан зафиксирован штамм B3 с генетическими линиями «MVс/Dublin.IRL/8.6/[B3]», «MVс/Kabul.AFG/20.14/[B3]» и уровень заболеваемости корью достиг 250,36 случаев на 100 тыс. населения, с летальностью 0,5%. У всех наблюдаемых детей тяжесть течения заболевания характеризовалась в тяжелой степени тяжести и составила 84,2%. В основной группе фиксировались осложнения в виде ОРДС (5%), миокардита (5,7%), энцефалита (1,3%) и ССПЭ (1,3%), которые в предыдущих вспышках заболевания не наблюдались.

Проведенный нами анализ историй болезней пациентов, пролеченных с диагнозом «Корь» в МГДБ №3 г. Нур-Султан за 2018-2019 гг., показал, что средний возраст детей в основной группе составил 25,3 мес. (25,3±1,7), в контрольной группе средний возраст детей составил 31,3 мес (31,3±2,3). Общее количество пациентов – 338 пациентов, в обеих группах средний возраст составил 28,5 мес. (28,5±1,5).

В основную группу исследуемых пациентов были включены дети с преморбидным фоном (n=158). Анализ структуры преморбидного фона показал что, у 71,5% (n=113) больных имелась анемия: из них анемия легкой степени отмечалась у 51,9% (n=82), средней степени – у 14,6% (n=23), тяжелой степени – у 5% (n=8); в 13,9% (n=22) случаев регистрировался отягощенный аллергический анамнез (атопический дерматит, бронхиальная астма); задержка физико-психологического развития отмечалась у 11,4% (n=18), БЭН и ДЦП наблюдались у 10,8% (n=17) и 8,7% (n=14) пациентов соответственно.

Анализ показателя госпитализации в катаральный период выявил, что как в основной, так и в контрольной группе он был невысоким – 8% (n=12) и 5% (n=9) соответственно. На 2-е сутки из числа пациентов основной группы госпитализировано 8% (n=9) больных, из контрольной – 11% (n=19), в связи с неспецифической симптоматикой (схожесть с ОРВИ и аллергическими заболеваниями). На 3-4-е сутки заболевания корью, которые характеризуются этапным появлением экзантем и усилением катаральных проявлений, показатель госпитализации составил в основной группе 22% (n=32), в контрольной – 25% (n=45). Учитывая развитие симптомов ранних осложнений, на 4-е сутки

количество поступивших в стационар детей с подозрением на корь увеличилось в 3 и 2,3 раза соответственно, составив 62% (n=102) в основной группе и 59% (n=107) – в контрольной.

При изучении клинических данных пациентов с корью выявлены следующие результаты: у детей с неблагоприятным преморбидным фоном в 13,3% (p<0,001) случаев отмечалось двукратное удлинение катарального периода, у 9,5% пациентов длительность лихорадки увеличилась в 8,7 раза (p<0,05) в сравнении с контрольной группой, у 8,2% отмечалось отсутствие специфической сыпи в период разгара и у 10,1% пациентов – пролонгация гипоксемии в виде десатурации до 11-14 суток с развитием ДН 3 степени. Изучение клинических особенностей кори показал, что триада Стимсона (кашель+конъюнктивит+ринит) регистрировалась в возрастной категории 0-11 месяцев в обеих группах (38,6%; 42,9%), по сравнению с другими комбинациями катаральных проявлений (кашель+конъюнктивит, кашель+ринит). В контрольной группе у более чем половины пациентов типичные проявления кори в продромальный период отмечались в возрасте 12-47 (65,6%), 48-120 (65,7%) месяцев, что подтверждало типичное гладкое течение инфекции у детей без наличия преморбидного фона.

Патогномоничные признаки в виде макуло-папулезных высыпаний, характеризующиеся этапностью и цикличностью, чаще регистрировались у детей с контрольной группы во всех возрастных категориях. В основной группе сыпь наблюдалась у 51,2% детей в возрасте от 12 до 47 месяцев в виде гиперпигментированной сыпи, а также макуло-папулезной сыпи, сопровождающейся зудом, у 37,8% пациентов до года, что позволяет предположить атипичное течение кори у детей с преморбидным фоном.

В группе пациентов с отягощенным преморбидным фоном выявлены грозные осложнения, приводящие к летальному исходу: пневмония – 32,9% (p<0,001), миокардит – 5,7% (p<0,001), ОРДС - 5% (p<0,05), энцефалит – 1,3% (p<0,05), ССПЭ – 1,3% (p<0,05), предикторы неблагоприятного исхода: ИДС – 2,5% (p<0,01), БЭН – 10,8% (p<0,001), ДЦП - 8,7% (p<0,05), ЦМВИ – 4,4% (p<0,05) в различных сочетаниях, ранняя и стойкая ДН на фоне пневмонии подтвержденной лабораторными, рентгенологическими и патоморфологическими данными, нарастание маркера АСТ на 8 сутки в 2,7 (p<0,05) раз и на 11 сутки в 4 раза (p<0,001), как проявление миокардита.

Морфологические данные летальных случаев доказали выявленные нами осложнения в процессе исследования, так, при изучении органов дыхательной системы было выявлено, что в легочной ткани умерших детей выявлялась гистологическая картина бронхопневмонии, осложнявшейся развитием гнойно-деструктивных процессов и респираторного дистресс-синдрома (выраженный интерстициальный отек, очаговая пролиферация и десквамация эпителия бронхов и бронхиол, наличие гиалиновых мембран в просвете альвеол). Кроме того, обнаруживалась ярко выраженная картина воспалительных изменений стенок бронхов. В одних внутрилегочных бронхах определялись признаки эндобронхита с эрозивными дефектами слизистой оболочки, просветы бронхов

были заполнены слизистым экссудатом с примесью лимфоцитов, лейкоцитов и десквамированных эпителиоцитов. В некоторых участках выявлялись признаки продуктивного воспаления с примесью гигантских многоядерных клеток, что является характерным патоморфологическим признаком коревой пневмонии. В очагах продуктивного воспаления, в просвете альвеол и в интерстиции легкого, наряду с гигантскими многоядерными клетками, определялись лимфоциты, плазмоциты и макрофаги.

При исследовании в тканях миокарда определялись признаки неравномерного полнокровия сосудов, стаза и сладжирования эритроцитов в просвете капилляров, выраженного отека фиброзной стромы, наличие лимфоцитарной инфильтрации, кардиомиоциты в состоянии зернистой дистрофии, отдельные в состоянии некроза, некробиоза.

В тканях головного мозга обнаружены признаки острого расстройства микрогемодикуляции, а также были выявлены признаки выраженного периваскулярного и периваскулярного отека с явлениями сетчатого разрежения вещества головного мозга. Кроме того, отмечались признаки периваскулярного глиоза с примесью лимфоцитов и единичных лейкоцитов, рассеянная лимфоцитарная инфильтрация ткани головного мозга, местами с примесью лейкоцитов.

При оценке состояния детей с корью при наличии неблагоприятного преморбидного фона, отсутствии вакцинации и позднем поступлении в стационар, следует поддерживать широкий дифференциал клиники заболевания от конкурирующих и сопутствующих заболеваний, а также наряду с ведущим патологическим синдромом необходимо выявлять отягощающие факторы с их последующей коррекцией.

Как выяснилось, ликвидация кори биологически и технически осуществима, но неоптимальная эффективность программы иммунизации препятствует прогрессу в достижении этой благородной цели общественного здравоохранения. Эти ограничения привели к глобальному возрождению случаев кори и предотвратимой смертности с восстановлением передачи в странах, где ранее ликвидировали эндемическую передачу вируса.

Полученные результаты доказали необходимость дальнейшего усиления молекулярно-эпидемиологического мониторинга вируса кори, выявления и устранения эпидемии, а также повышения уровня охвата вакцинацией против кори детей в более раннем возрасте.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно констатировать, что корь у детей, госпитализированных в МГДБ 3, на неблагоприятном преморбидном фоне протекала в тяжелой и крайне тяжелой формах, с регистрацией осложнений в виде ОРДС, миокардита, энцефалита, ССПЭ, связанных, вероятнее всего, с циркуляцией диких штаммов D8, V3 вируса кори в РК, которые подтверждает данные зарубежных ученых [125, р. 704-709; 126, р. e80-1-y80-7].

Методом многофакторного математического анализа установлены клиничко-лабораторные критерии тяжелых форм кори для пациентов с

отягощенным преморбидным фоном. По результатам исследовательской работы для снижения пролонгации инфекционного процесса, а также снижения лекарственной полипрагмазии и предотвращения летальных исходов разработан пошаговый алгоритм для пациентов с осложненной формой кори. (Приложение В). Данный алгоритм на основании имеющихся симптомов, истории заболевания и преморбидного фона в совокупности с имеющимися лабораторными анализами позволяет врачу своевременно выявить угрожающие жизни синдромы: миокардиты, энцефалиты, ОРДС, путем синхронизации клинической оценки тяжести состояния пациента с лабораторными показателями в зависимости от длительности заболевания и степени тяжести. Широкий дифференциал клиники заболевания от конкурирующих и сопутствующих заболеваний, наряду с ведущим патологическим синдромом позволяет выявлять отягощающие факторы с их последующей коррекцией.

Так, согласно алгоритму, у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном при первичных признаках поражения органов дыхательной системы, рекомендуем обследовать РОГК, либо КТ, определить SpO₂ и КЩС; воспалительные изменения органов зрения и слуха при необходимости назначить консультацию окулиста и ЛОР врача. При наличии признаков вовлечения в патологический процесс ЦНС по показаниям проводится люмбальная пункция с привлечением невропатолога, при необходимости нейрохирурга. Грозные осложнения кори со стороны сердца, мало представлены в имеющейся литературе, а именно посткоревые миокардиты и кардиомиопатии. Данные осложнения требуют своевременной лабораторно – инструментальной диагностики, определение специфических воспалительных кардиомаркеров (АСТ, тропонин, МВ-КФК, ЛДГ), назначение инструментальных данных (ЭКГ, ЭхоКГ) и консультации кардиолога. Симптомы дыхательной недостаточности: одышка, тахипноэ/брадипноэ, гипоксия, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, раздувание крыльев носа, тахикардия, цианоз, звонкий, стонущий выдох, требуют своевременного исследования на предмет ОРДС: проведение РОГК, мониторинг SpO₂, КЩС и гемодинамических показателей, а также осмотр пациента реаниматологом.

Врач придерживаясь алгоритма своевременно корригирует последовательность ведения пациентов с корью.

Разработанный алгоритм должен использоваться как стационарными, так и врачами ПМСП, которые оказывают медицинскую помощь детскому населению. Алгоритм ведения пациентов с осложненным течением кори позволит снизить осложнения и летальность от данного заболевания.

Полученные результаты исследований внедрены в практическое здравоохранение: «Алгоритм ведения пациентов с осложненной формой кори у детей» на базе ГКП на ПХВ Многопрофильной городской детской больницы №3 акимата г. Нур-Султан от 25.06.2021 г. (Приложение А); 3 свидетельства о регистрации прав на объект авторского права: на тему диссертации «Оптимизация клинико-лабораторной диагностики осложненной формы кори у детей» №21753 г. от 16.11.2021 г., «Алгоритм введения пациентов с осложненной

формой кори у детей» №23039 от 25.01.2022 г., СП (стандартизированный пациент) «Корь». «Инфекционные экзантемы у детей. Корь, краснуха, ветряная оспа, скарлатина, менингококковая инфекция» №23606 от 15.01.2022 г. (Приложения Б, В).

Таким образом, проведенное нами исследование позволило сделать следующие **выводы**:

1. Показатели заболеваемости корью среди детей в РК в 2018-2019 годы характеризуются распространением вируса по всем регионам страны. Наиболее высокие цифры регистрируются в г. Нур-Султан – 250,36, в Шымкенте – до 302,26, в Мангистауской – 210,7 и Туркестанской областях – 54,47 случаев на 100 000 население, а также впервые зарегистрированы новые генетические линии циркулирующих генотипов вирусов В3 и D8 («MVs/Frankfurt Main.DEU/17.11/[D8]», «MVs/Osaka.JPN/29.15/[D8]», «MVs/Gir Somnath.IND/42.16/[D8]» и «MVs/Dublin.IRL/8.6/[B3]», «MVs/Kabul.AFG/20.14/[B3]»).

2. Высокая заболеваемость корью в г. Нур-Султан была установлена у детей в возрасте от 12 до 47 месяцев – 55,3%, преобладали лица мужского пола – 56,8%, неблагоприятный преморбидный фон регистрировался у 46,7%, в РК регистрация низкого охвата вакцинацией в возрастной категории от 12 до 23 месяцев (31,4% – не привитых), циркуляция штаммов В3 и D8 характеризовались агрессивным течением, летальностью – 0,15 на 100 тыс. населения.

3. У детей с неблагоприятным преморбидным фоном в 13,3% ($p < 0,001$) случаев отмечалось двукратное удлинение катарального периода, у 9,5% пациентов длительность лихорадки увеличилась в 8,7 раза ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой, у 8,2% отмечалось отсутствие характерной коревой сыпи в период разгара и у 10,1% пациентов - пролонгация гипоксемии в виде десатурации до 11-14 суток с развитием ДН 3 степени.

4. В группе пациентов с отягощенным преморбидным фоном выявлены грозные осложнения, приводящие к летальному исходу: пневмония – 32,9% ($p < 0,001$), миокардит – 5,7% ($p < 0,001$), ОРДС - 5% ($p < 0,05$), энцефалит – 1,3% ($p < 0,05$), ПСПЭ – 1,3% ($p < 0,05$), предикторы неблагоприятного исхода: ИДС – 2,5% ($p < 0,01$), БЭН – 10,8% ($p < 0,001$), ДЦП - 8,7% ($p < 0,05$), ЦМВИ – 4,4% ($p < 0,05$) в различных сочетаниях, ранняя и стойкая ДН на фоне пневмонии подтвержденной лабораторными, рентгенологическими и патоморфологическими данными, нарастание маркера АСТ на 8 сутки в 2,7 ($p < 0,05$) раз и на 11 сутки в 4 раза ($p < 0,001$), как проявление миокардита, доказанного гистологически: кардиомиоциты в состоянии зернистой дистрофии, отдельные в состоянии некроза, некробиоза.

На основании вышеизложенных фактов, были сформулированы следующие **практические рекомендации**:

1. В период вспышки кори, необходимо определение малекулярно-генетической характеристики вируса кори, для выявления импортирования инфекции и его географическое распределение, что позволит отследить их циркуляцию. Данные

генотипирования вируса кори внедрены в базу данных MeaNS и таким образом дополнили данные по циркуляции штамма вируса кори в период эпидемии в РК за 2018-2019 гг.

2. Для элиминации кори в РК нужно поддерживать высокий уровень вакцинации и ревакцинации (более 95%).

3. С целью повышения настороженности и ранней постановке кори важно повысить грамотность медицинских работников и населения;

4. При оценке состояния детей с корью при наличии неблагоприятного преморбидного фона, отсутствии вакцинации и позднем поступлении в стационар, следует поддерживать широкий дифференциал клиники заболевания от конкурирующих и сопутствующих заболеваний.

5. При поступлении в стационар и на уровне ПМСП у пациентов с наличием признаков кори, наряду с ведущим патологическим синдромом необходимо выявлять отягощающие факторы с их последующей коррекцией.

6. В период эпидемии кори необходимо придерживаться разработанного алгоритма (приложение В) для пациентов с осложненной формой кори, который даст возможность устранить пролонгацию инфекционного процесса, снизить лекарственную полипрагмазию и предотвратить летальные исходы;

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 EPI for the 1990s. – Geneva: WHO, 1992 (WHO/EPI/GEN/92.2) // https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/62488/WHO_EPI_GEN.10.02.2021.
- 2 Амиреев С.А., Есмагамбетова А.С., Куатбаева А.М. и др. Иммунизация на практике: национ. руков. – Алматы, 2014. – 244 с.
- 3 Дети Казахстана: стат. сб. / Комитет по статистике. – Астана, 2017. – 122 с.
- 4 Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Санитарных правил "Санитарно-эпидемиологические требования по проведению профилактических прививок населению": утв. 13 июня 2018 года, №361 (зарегистр. в Министерстве юстиции Республики Казахстан 16 июля 2018 года, №17206) // <https://adilet.zan.kz/rus/docs.05.04.2021>.
- 5 Schoini P., Karampitsakos T., Avdikou M. et al. Measles pneumonitis // *Adv Respir Med.* – 2019. – Vol. 87, Issue 1. – P. 63-67.
- 6 Imdad A., Mayo-Wilson E. et al. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 3, Issue 3. – P. CD008524-1-CD008524-108.
- 7 Ilyas M., Afzal S., Ahmad J. et al. The Resurgence of Measles Infection and its Associated Complications in Early Childhood at a Tertiary Care Hospital in Peshawar, Pakistan // *Pol J Microbiol.* – 2020. – Vol. 69, Issue 2. – P. 1-8.
- 8 Duke T., Mgone C.S. Measles: not just another viral exanthem // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361, Issue 9359. – P. 763-773.
- 9 Moss W.J., Griffin D.E. Measles // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, Issue 9811. – P. 153-164.
- 10 Robbins F.C. Measles: clinical features. Pathogenesis, pathology and complications // *Am J Dis Child.* – 1962. – Vol. 103. – P. 266-273.
- 11 Hall V., Banerjee E. et al. Measles Outbreak - Minnesota April-May 2017 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2017. – Vol. 66, Issue 27. – P. 713-717.
- 12 Griffin D.E., Pan C.H. Measles: Old vaccines, new vaccines // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2009. – Vol. 330. – P. 191-212.
- 13 Rota P.A., Moss W.J., Takeda M. et al. Measles // *Nat Rev Dis Primers.* – 2016. – Vol. 14, Issue 2. – P. 16049-1-16049-16.
- 14 Rota J.S., Wang Z.D., Rota P.A. et al. Comparison of sequences of the H, F, and N coding genes of measles virus vaccine strains // *Virus Res.* – 1994. – Vol. 31. – P. 317-330.
- 15 Bankamp B., Takeda M., Zhang Y. et al. Genetic characterization of measles vaccine strains // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204, Suppl. 1. – P. S533-S548.
- 16 Liu X., Bankamp B., Xu W. et al. The genomic termini of wild-type and vaccine strains of measles virus // *Virus Res.* – 2006. – Vol. 122. – P. 78-84.
- 17 Polack F.P., Auwaerter P.G., Lee S.H. et al. Production of atypical measles in rhesus macaques: Evidence for disease mediated by immune complex formation and eosinophils in the presence of fusion-inhibiting antibody // *Nat. Med.* – 1999. – Vol. 5. – P. 629-634.

- 18 Gastanaduy P. et al. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases // <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>. 05.04.2021.
- 19 Gastañaduy P.A., Goodson J.L., Panagiotakopoulos L. et al. Measles in the 21st Century: Progress Toward Achieving and Sustaining Elimination // *J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 224, Issue 12, Suppl 2. – P. S420-S428.
- 20 Rota P.A., Featherstone D.A., Bellini W.J. Molecular epidemiology of measles virus // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2009. – Vol. 330. – P. 129-150.
- 21 Piccirilli G., Lazzarotto T., Chiereghin A. et al. Spotlight on measles in Italy: why outbreaks of a vaccine-preventable infection continue in the 21st century // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2015. – Vol. 13, Issue 3. – P. 355-362.
- 22 Coughlin M.M., Beck A.S., Bankamp B. et al. Perspective on Global Measles Epidemiology and Control and the Role of Novel Vaccination Strategies // *Viruses.* – 2017. – Vol. 9, Issue 1. – P. 11-1-11-31.
- 23 Update of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses: New genotypes and reference strains / WHO // *Weekly Epidemiol. Rec.* – 2003. – Vol. 78. – P. 229-232.
- 24 Six C., Blanes de Canecaude J., Duponchel J. et al. Spotlight on measles 2010: Measles outbreak in the Provence-Alpes-Cote d’Azur region, France, January to November 2010 – substantial underreporting of cases: measles outbreak in the Provence-Alpes-Cote d’Azur region, France, January to November 2010 – substantial underreporting of cases // *Euro Surveill.* – 2010. – Vol. 15. – P. 19754.
- 25 Takla A., Wichmann O., Rieck T. et al. Measles incidence and reporting trends in Germany, 2007–2011 // *Bull. World Health Organ.* – 2014. – Vol. 92. – P. 742-749.
- 26 Simons E., Mort M., Dabbagh A. et al. Strategic planning for measles control: Using data to inform optimal vaccination strategies // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204, Suppl. 1. – P. S28-S34.
- 27 Mulders M.N., Rota P., Icenogle J.P. et al. Global measles and rubella laboratory network support for elimination goals, 2010-2015 // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2016. – Vol. 65. – P. 438-442.
- 28 Wolfson L.J., Grais R.F., Luquero F.J. et al. Estimates of measles case fatality ratios: A comprehensive review of community-based studies // *Int. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 38. – P. 192-205.
- 29 Perry P. et al. Global Control and Regional Elimination of Measles, 2000-2012 // *Wkly Epidemiol. Rec.* – 2014. – Vol. 89. – P. 45-52.
- 30 Region of the Americas is Declared Free of Measles // <https://reliefweb.int/report/world/region-americas-declared-free-measles>. 05.04.2021.
- 31 55th Directing Council 68th Session of the Region Committee of Who for the Americas:final report / World Health Organization. – Washington, 2016. – 131 p.
- 32 AbeeV A., Zhykibayev A., Kamalova D. et al. Epidemiological Outbreaks of Measles Virus in Kazakhstan during 2015 // *Jpn J Infect Dis.* – 2018. – Vol. 21. – Vol. 71, Issue 5. – P. 354-359.

- 33 Mina M.J. Measles, immune suppression and vaccination: direct and indirect nonspecific vaccine benefits // *J Infect.* – 2017. – Vol. 74, Suppl 1. – P. S10-S17.
- 34 Moss W.J. Measles // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390(10111). – P. 2490-2502.
- 35 Vaccine (Shot) for Measles // <https://www.cdc.gov/vaccines>. 04.05.2021.
- 36 Woyciechowska J., Breschkin A.M., Rapp F. Measles Virus Meningoencephalitis. Immunofluorescence Study of Brains Infected with Virus Mutants // *Lab. Investig.* – 1977. – Vol. 36, Issue 3. – P. 233-236.
- 37 Корь // <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail>. 04.05.2021.
- 38 Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S. Measles in 2019 - Going Backward // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380(23). – P. 2185-2187.
- 39 Thornton J. Measles cases in Europe tripled from 2017 to 2018 // *BMJ.* – 2019. – Vol. 364. – P. 1634.
- 40 Hviid A., Hansen J.V., Frisch M. et al. Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study // *Ann Intern Med.* – 2019. – Vol. 170(8). – P. 513-520.
- 41 Griffin D.E. Measles virus // In book: *Fields virology.* – Ed. 4th. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P. 1401-1441.
- 42 Bhattacharjee S., Yadava P.K. Measles virus: background and oncolytic virotherapy // *Biochem Biophys Rep.* – 2018. – Vol. 13. – P. 58-62.
- 43 Dardis M.R. A review of measles // *J Sch Nurs.* – 2012. – Vol. 28. – P. 9-12.
- 44 Bentley J., Rouse J., Pinfield J. Measles: pathology, management and public health issues // *Nurs Stand.* – 2014. – Vol. 28. – P. 51-58.
- 45 Kondamudi N.P., Whitten R.A. Measles // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448068/>. 15.05.2021.
- 46 Kumar D., Sabella C. Measles: back again // *Cleve Clin J Med.* – 2016. – Vol. 83. – P. 340-344.
- 47 Li S., Qian X., Yuan Z. et al. Molecular epidemiology of measles virus infection in Shanghai in 2000-2012: the first appearance of genotype D8 // *Braz J Infect Dis.* – 2014. – Vol. 18. – P. 581-590.
- 48 Gans H., Maldonado Y.A. Measles: epidemiology and transmission // <https://www.uptodate.com/contents/measles-epidemiology-and>. 25.25.2021.
- 49 Green M.S. The male predominance in the incidence of infectious diseases in children: a postulated explanation for disparities in the literature // *Int J Epidemiol.* – 1992. – Vol. 21(2). – P. 381-386.
- 50 Kobaidze K., Wallace G. Forgotten but not gone: update on measles infection for hospitalists // *J Hosp Med.* – 2017. – Vol. 12. – P. 472-476.
- 51 Bester J.C. Measles and measles vaccination: a review // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Vol. 170. – P. 1209-1215.
- 52 Campos-Outcalt D. Measles: why it's still a threat // *J Fam Pract.* – 2017. – Vol. 66. – P. 446-449.
- 53 Sood S.B., Suthar K., Martin K. et al. Vaccine-associated measles in an immunocompetent child // *Clin Case Rep.* – 2017. – Vol. 5. – P. 1765-1767.
- 54 Caldararo S. Measles // *Pediatr Rev.* – 2007. – Vol. 28. – P. 352-354.

- 55 Gadler T., Martinez N., Ogg-Gress J. Recognizing measles, mumps, and rubella in the emergency department // *Adv Emerg Nurs J.* – 2018. – Vol. 40. – P. 110-118.
- 56 Roose J., Rohaert C., Jadoul A. et al. Modified measles: a diagnostic challenge // *Acta Derm Venereol.* – 2018. – Vol. 98. – P. 289-290.
- 57 Bhatt J.M., Huoh K.C. Otolaryngological manifestations of measles (rubeola): a case report and brief review // *Laryngoscope.* – 2016. – Vol. 126. – P. 1481-1483.
- 58 Nobili V., Pietro S., Stefania P. Fulminant hepatic failure following measles // *Pediatr Infect Dis J.* – 2007. – Vol. 26. – P. 766-767.
- 59 Chovatiya R., Silverberg J.I. Inpatient morbidity and mortality of measles in the United States // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15(4). – P. e0231329-1-e0231329-13.
- 60 Colombo I., Forapani E., Spreafico C. et al. Acute myelitis as presentation of a reemerging disease: measles // *Neurol Sci.* – 2018. – Vol. 39. – P. 1617-1619.
- 61 Leung A.K., Hon K.L., Leong K.F. et al. Measles: a disease often forgotten but not gone // *Hong Kong Med J.* – 2018. – Vol. 24(5). – P. 512-520.
- 62 le Roux D.M., Zar H.J. Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease // *Pediatr Radiol.* – 2017. – Vol. 47, Issue 11. – P. 1392-1398.
- 63 Kyu H.H., Pinho C., Wagner J.A. et al. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013: findings from the global burden of disease 2013 study // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Vol. 170. – P. 267-287.
- 64 Revised WHO Classification and Treatment of Childhood Pneumonia at Health Facilities: Evidence Summaries / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization; 2014. – 34 p.
- 65 Florin T.A., Brokamp C., Mantyla R. et al. Validation of the PIDS/IDSA Severity Criteria in Children with Community-Acquired Pneumonia // *Clin Infect Dis.* – 2018. – Vol. 67(1). – P. 112-119.
- 66 Bejiqi R., Retkoceri R., Maluku A. et al. The Diagnostic and Clinical Approach to Pediatric Myocarditis: A Review of the Current Literature // *Open Access Maced J Med Sci.* – 2019. – Vol. 7(1). – P. 162-173.
- 67 Kang M., An J. Viral Myocarditis // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459259/>. 05.04.2021.
- 68 Price J.F. Congestive Heart Failure in Children // *Pediatr Rev.* – 2019. – Vol. 40(2). – P. 60-70.
- 69 Seo K.W., Park J.S. Sinus of Valsalva Aneurysm and Multiple Aortic Aneurysms Provoked by Viral Myocarditis // *Korean Circ J.* – 2019. – Vol. 49, Issue 2. – P. 194-196.
- 70 Banavasi H., Nguyen P., Osman H. et al. Management of ARDS - What Works and What Does Not // *Am J Med Sci.* – 2021. – Vol. 362, Issue 1. – P. 13-23.
- 71 Matthay M.A., Ware L.B., Zimmerman G.A. The acute respiratory distress syndrome // *J Clin Invest.* – 2012. – Vol. 122, Issue 8. – P. 2731-2740.
- 72 Pneumonia / WHO // <http://www.who.int/mediacentre>. 04.05.2021.

73 Nye S., Whitley R.J., Kong M. Viral Infection in the Development and Progression of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome // *Front Pediatr.* – 2016. – Vol. 4. – P. 128-1-128-10.

74 Ashbaugh D., Boyd Bigelow D., Petty T. et al. Acute respiratory distress in adults // *Lancet.* – 1967. – Vol. 290, Issue 7511. – P. 319-323.

75 Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition // *J Am Med Assoc.* – 2012. – Vol. 307, Issue 23. – P. 2526-2533.

76 Gattinoni L., Tonetti T., Quintel M. Regional physiology of ARDS // *Crit Care.* – 2017. – Vol. 21, Issue S3. – P. 9-14.

77 Rubenfeld G.D., Caldwell E., Peabody E. et al. Incidence and outcomes of acute lung injury // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1685-1693.

78 Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, Issue 8. – P. 788-800.

79 Peck T.J., Hibbert K.A. Recent advances in the understanding and management of ARDS // <https://f1000researchdata.s3.amazonaws.com>. 04.05.2021.

80 Griffin D.E. Measles virus persistence and its consequences // *Curr Opin Virol.* – 2020. – Vol. 41. – P. 46-51.

81 Ragusa R., Platania A., Cuccia M. et al. Measles and Pregnancy: Immunity and Immunization-What Can Be Learned from Observing Complications during an Epidemic Year // *J Pregnancy.* – 2020. – Vol. 1. – P. 6532868-1-6532868-8.

82 McLean H.Q., Fiebelkorn A.P., Temte J.L. et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *MMWR Recomm Rep.* – 2013. – Vol. 62(RR-04). – P. 1-34.

83 Herevych NV, Nochvina OA, Nikitina IM. Fetal infections optimization of pregnancy and delivery introduction // *Wiad Lek.* – 2021. – Vol. 74(1). – P. 28-34.

84 Prashanth L.K., Taly A.B., Ravi V. et al. Long term survival in subacute sclerosing panencephalitis: An enigma // *Brain Dev.* – 2006. – Vol. 28. – P. 447-452.

85 Gans H., Maldonado Y.A. Measles: clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention // <https://www.uptodate.com/contents/measles>. 25.05.2021.

86 Stanoeva K.R., Kohl R.H.G., Bodewes R. Co-detection of the measles vaccine and wild-type virus by real-time PCR: public health laboratory protocol // *Access Microbiol.* – 2021. – Vol. 3, Issue 11. – P. 000283-1-000283-10.

87 Benamar T., Tajounte L., Alla A. et al. Real-Time PCR for Measles Virus Detection on Clinical Specimens with Negative IgM Result in Morocco // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(1). – P. e0147154-1-e0147154-10.

88 Nozawa Y., Ono N. et al. An immunohistochemical study of Warthin-Finkeldey cells in measles // *Pathol Int.* – 1994. – Vol. 44, Issue 6. – P. 442-447.

89 Xu W., Zhang Y., Wang H. et al. Global and national laboratory networks support high quality surveillance for measles and rubella // *Int Health.* – 2017. – Vol. 9, Issue 3. – P. 184-189.

90 Bichon A., Aubry C., Benarous L. et al. Case report: ribavirin and vitamin A in a severe case of measles // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96. – P. e9154-1-e9154-5.

91 Ersoy O.E. et al. Severe measles pneumonia in adults with respiratory failure: role of ribavirin and high-dose vitamin A // *Clin Respir J*. – 2016. – Vol. 10. – P. 673-675.

92 Santibanez S., Hübschen J.M., Ben Mamou M.C. et al. Molecular surveillance of measles and rubella in the WHO European Region: new challenges in the elimination phase // *Clin Microbiol Infect*. – 2017. – Vol. 23(8). – P. 516-523.

93 Seither R., Calhoun K., Knighton C.L. et al. Vaccination coverage among children in kindergarten - United States, 2014-15 school year // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2015. – Vol. 64. – P. 897-904.

94 Orenstein W.A., Hinman A., Nkowane B. et al. Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012-2020 midterm review report: Background and summary // *Vaccine*. – 2018. – Vol. 36, Suppl 1. – P. A35-A42.

95 Brown K.E., Rota P.A. Genetic Characterization of Measles and Rubella Viruses Detected Through Global Measles and Rubella Elimination Surveillance, 2016–2018 // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2019. – Vol. 68, Issue 26. – P. 587-591.

96 Wakefield A.J., Murch S.H., Anthony A. et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 637-641.

97 Taylor L.E., Swerdfeger A.L., Eslick G.D. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32. – P. 3623-3629.

98 Paules C.I., Marston H.D. et al. Measles in 2019 – Going Backward // *N Engl J Med*. – 2019. – Vol. 380. – P. 2185-2187.

99 Measles / World Health Organization // <https://www.who.int/ru/news/item/12-11-2020-worldwide-measures-deaths-climb-50>. 12.11.2020.

100 Коревые вакцины: документ по позиции ВОЗ – апрель 2017 // https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_. 05.06.2021.

101 Dabbagh A., Laws R.L., Steulet C. et al. Progress toward regional measles elimination – worldwide, 2000-2017 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2018. – Vol. 67. – P. 1323-1329.

102 MacFadden D.R., Gold W.L. Measles // *CMAJ*. – 2014. – Vol. 186. – P. 450.

103 Клинический протокол диагностики и лечения корь у детей: утв. Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан 9 июня 2016 года, №4 // http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016. 05.06.2021.

104 Measles vaccination has led to a 73% reduction in measles deaths between 2000 and 2018 worldwide // <https://www.who.int/news-room>. 10.02.2021.

105 Patel M.K., Gacic-Dobo M., Strebel P.M. et al. Progress Toward Regional Measles Elimination – Worldwide, 2000-2015 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2016. – Vol. 65, Issue 44. – P. 1228-1233.

106 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году: стат. сб. / сост. Г.К. Жангарашева, Г.Б. Жаксылыкова, А.А. Кенесова и др. – Нур-Султан, 2021. – 324 с.

107 Brown K.E., Rota P.A. et al. Genetic Characterization of Measles and Rubella Viruses Detected Through Global Measles and Rubella Elimination Surveillance, 2016-2018 // *Weekly*. – 2019. – Vol. 68, Issue 26. – P. 587-591.

108 Guidance for evaluating progress towards elimination of measles and rubella // <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275394/>. 04.08.2021.

109 Genetic diversity of wild-type measles viruses and the global measles nucleotide surveillance database (MeaNS) / WHO // *Wkly Epidemiol Rec*. – 2015. – Vol. 90, Issue 30. – P. 373-380.

110 Brown K.E., Hübschen J.M., Bork S.M. Challenges of measles and rubella laboratory diagnostic in the era of elimination // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2017. – Vol. 23, Issue 8. – P. 511-515.

111 Bianchi S., Faccini M., Lamberti A. et al. Measles surveillance activities in the Metropolitan Area of Milan during 2017-2018 // *J Prev Med Hyg*. – 2019. – Vol. 60, Issue 4. – P. E286-E292.

112 Pogka V., Horefti E., Evangelidou M. et al. Spatiotemporal Distribution and Genetic Characterization of Measles Strains Circulating in Greece during the 2017-2018 Outbreak // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12, Issue 10. – P. 1166-1-1166-11.

113 Mina M.J., Kula T., Leng Y. et al. Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens // *Science*. – 2019. – Vol. 366, Issue 6465. – P. 599-606.

114 Klein S.L., Marriott I., Fish E.N. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination // *Trans R Soc Trop Med Hyg*. – 2015. – Vol. 109, Issue 1. – P. 9-15.

115 Алешкин В.А. Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г. Перспективы элиминации кори в России // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2002. – №6. – С. 8-11.

116 Tomljenovic M., Lakic M., Vilibic-Cavlek T. et al. Measles outbreak in Dubrovnik Neretva County, Croatia, May to June 2018 // *European communicable disease bulletin*. – 2020. – Vol. 25, Issue 7. – P. 1900434-1-1900434-7.

117 Пандемия COVID-19 может подорвать глобальный прогресс в борьбе против кори // <https://www.who.int/ru/news/item/10-11-2021-global>. 10.11.2021.

118 Жужжасарова А.А., Баетшева Д.А., Турдалина Б.Р. и др. Показатель вакцинального статуса и заболеваемости корью в Республике Казахстан // *Наука и здравоохранение*. – 2021. – Т. 23, №4. – С. 155-162.

119 Clemmons N.S., Wallace G.S., Patel M. et al. Incidence of Measles in the United States, 2001-2015 // *JAMA*. – 2017. – Vol. 318, Issue 13. – P. 1279-1281.

120 Anker M. Addressing sex and gender in epidemic-prone infectious diseases. – Geneva, 2007. – 40 p.

121 Barkin R.M. Measles mortality: a retrospective look at the vaccine era // *Am J Epidemiol*. – 1975. – Vol. 102, Issue 4. – P. 341-349.

122 Омарова А.К., Цечоева Т.А., Гушина А.С. и др. Течение кори у детей на современном этапе // Вестник Медицинского центра управления делами Президента РК. – 2006. – №2. – С. 161-162.

123 Омарова А.К., Баетшева Д.А., Кенжебаева С.К. Течение кори у детей на современном этапе // Астана медицина журналы. – 2015. – №2. – С. 184-188.

124 Zhuzzhasarova A., Bayesheva D. et al. Epidemiological and Molecular-Genetic Characteristics of the Measles Outbreak in Kazakhstan // Electronic Journal of General Medicine. – 2022. – Vol. 19, Issue 2. – P. em350-1-em350-8.

125 Zhuzzhasarova A., Bayesheva D. et al. Epidemiological situation of measles in the Republic of Kazakhstan // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. – 2021. – Vol. 9, Issue B. – P. 704-710.

126 Bianchi S., Frati E.R., Lai A. et al. Genetic characterisation of Measles virus variants identified during a large epidemic in Milan // Epidemiol Infect. – 2019. – Vol. 147. – P. e80-1-e80-8.

127 Currie J., Davies L., McCarthy J. et al. Measles outbreak linked to European B3 outbreaks, Wales, United Kingdom, 2017 // Euro Surveill. – 2017. – Vol. 22, Issue 42. – P. 17-00673-1-17-00673-7.

128 Zhuzzhasarova A., Bayesheva D., Altynbekova A. et al. Measles at the present stage // Journal of clinical medicine of Kazakhstan. – 2021. – Vol. 18. Issue 6. – P. 25-31.

129 Zhuzzhasarova A., Bayesheva D., Turdalina B. et al. Epidemiological situation of measles in the Republic of Kazakhstan. Infectious disease surveillance & notification // International Journal of Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 101(S1). – P. 366-367.

130 Zhang Y., Yu Y.S., Zhang G.Q. Maculopapular rash and Koplik's spot in adult measles // Rev Soc Bras Med Trop. – 2015. – Vol. 48, Issue 2. – P. 231.

131 Sabella C. Measles: not just a childhood rash // Cleve Clin J Med. – 2010. – Vol. 77, Issue 3. – P. 207-213.

132 Husada D. et al. An evaluation of the clinical features of measles virus infection for diagnosis in children within a limited resources setting // BMC Pediatr. – 2020. – Vol. 20, Issue 1. – P. 5-1-5-16.

133 Beckford A.P., Kaschula R.O., Stephen C. Factors associated with fatal cases of measles. A retrospective autopsy study // S Afr Med J. – 1985. – Vol. 68, Issue 12. – P. 858-863.

134 De Vries R.D., McQuaid S., van Amerongen G. et al. Measles immune suppression: lessons from the macaque model // PLoS Pathog. – 2012. – Vol. 8, Issue 8. – P. e1002885-1-t1002885-16.

135 Misin A., Antonello R.M., Di Bella S. et al. Measles: An Overview of a Re-Emerging Disease in Children and Immunocompromised Patients // Microorganisms. – 2020. – Vol. 8, Issue 2. – P. 276-1-276-20.

136 Trelles-Garcia V.P. et al. Impact of Protein Energy Malnutrition on Outcomes of Adults With Viral Pneumonia: A Nationwide Retrospective Analysis // Cureus. – 2020. – Vol. 12, Issue 12. – P. e12274-1-e12274-7.

137 Yeo H.J., Byun K.S., Han J. et al. Prognostic significance of malnutrition for long-term mortality in community-acquired pneumonia: a propensity score matched analysis // *Korean J Intern Med.* – 2019. – Vol. 34. – P. 841-849.

138 Edigin E., Eseaton P., Kaul S. et al. Systemic sclerosis is not associated with worse outcomes of patients admitted for ischemic stroke: analysis of the national inpatient sample // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, Issue 7. – P. e9155-1-e9155-7.

139 Yang L., Peng J., Deng J. et al. Vaccination Status of Children With Epilepsy or Cerebral Palsy in Hunan Rural Area and a Relative KAP Survey of Vaccinators // *Front Pediatr.* – 2019. – Vol. 7. – P. 84-1-84-11.

140 Kuo T.J., Hsu C.L., Liao P.H. et al. Nomogram for pneumonia prediction among children and young people with cerebral palsy: A population-based cohort study // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, Issue 7. – P. e0235069-1-e0235069-14.

141 Fitzgerald P., Leonard H., Pikora T.J. et al. Hospital admissions in children with down syndrome: experience of a population-based cohort followed from birth // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8. – P. e70401-1-e70401-14.

142 Pergam S.A., Englund J.A., Kamboj M. et al. Preventing measles in immunosuppressed cancer and hematopoietic cell transplantation patients: a position statement by the American Society for Transplantation and Cellular Therapy // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2019. – Vol. 25, Issue 11. – P. e321-e330.

143 Marquis S.R., Logue J.K., Chu H.Y. et al. Seroprevalence of Measles and Mumps Antibodies Among Individuals With Cancer // *JAMA Netw Open.* – 2021. – Vol. 4, Issue 7. – P. e2118508-1-e2118505-12.

144 Клинический протокол «Пневмония у детей»: утв. Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 5 октября 2017 года, №29 // https://online.zakon.kz./Document/?doc_id=32347516. 04.05.2021.

145 Collaborators G.B.D.L.R.I. Quantifying risks and interventions that have affected the burden of lower respiratory infections among children younger than 5 years: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20. – P. 60-79.

146 Miller N.P., Amouzou A., Tafesse M. et al. Integrated community case management of childhood illness in Ethiopia: implementation strength and quality of care // *Am J Trop Med Hyg.* – 2014. – Vol. 91, Issue 2. – P. 424-434.

147 Pang Z., Raudonis R., Glick B.R. et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies // *Biotechnol Adv.* – 2019. – Vol. 37, Issue 1. – P. 177-192.

148 Cheung G.Y.C., Bae J.S., Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus* // *Virulence.* – 2021. – Vol. 12, Issue 1. – P. 547-569.

149 Harding C.M., Hennon S.W., Feldman M.F. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence // *Nat Rev Microbiol.* – 2018. – Vol. 16, Issue 2. – P. 91-102.

150 Troeger C., Forouzanfar M., Rao P.C. et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory

tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015 // *Lancet Infect Dis.* – 2017. – Vol. 17. – P. 1133-1161.

151 O'Donovan C. Measles in Kenyan children // *East Afr Med J.* – 1971. – Vol. 48, Issue 10. – P. 526-532.

152 Lo Vecchio A., Krzysztofiak A., Montagnani C. et al. Complications and risk factors for severe outcome in children with measles // *Arch Dis Child.* – 2020. – Vol. 150, Issue 9. – P. 896-899.

153 Donadel M., Stanescu A., Pistol A. et al. Risk factors for measles deaths among children during a Nationwide measles outbreak - Romania, 2016-2018 // *BMC Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21, Issue 1. – P. 279-1-279-13.

154 Al-Hashmi S., Al-Mukhaini K., Shaikh S. et al. Severe Pneumonitis in Omani Infants During An In-Hospital Measles Outbreak: A report of three cases // *Sultan Qaboos Univ Med J.* – 2022. – Vol. 22, Issue 1. – P. 129-133.

155 Shaver C.M., Bastarache J.A. Clinical and biological heterogeneity in acute respiratory distress syndrome: direct versus indirect lung injury // *Clin Chest Med.* – 2014. – Vol. 35, Issue 4. – P. 639-653.

156 Mrozek S., Jabaudon M., Jaber S. et al. Elevated Plasma Levels of sRAGE Are Associated With Nonfocal CT-Based Lung Imaging in Patients With ARDS: A Prospective Multicenter Study // *Chest.* – 2016. – Vol. 150, Issue 5. – P. 998-1007.

157 Li X., Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS // *Crit Care.* – 2020. – Vol. 24, Issue 1. – P. 198-1-198-8.

158 Pei L., Wen G.-F., Song W.-L. et al. Risk factors for the development of acute respiratory distress syndrome in children with measles // *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics.* – 2015. – Vol. 17, Issue 3. – P. 245-248.

159 Coetzee S., Morrow B.M., Argent A.C. Measles in a South African paediatric intensive care unit: Again! // *J Paediatr Child Health.* – 2014. – Vol. 50. – P. 379-385.

160 Martinez-Outschoorn U.E., Prisco M., Ertel A. et al. Ketones and lactate increase cancer cell "stemness," driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer: achieving personalized medicine via Metabolo-Genomics // *Cell Cycle.* – 2011. – Vol. 10, Issue 8. – P. 1271-1286.

161 Maan W., Warsi A.Q., Rashed A. et al. Unexplained High Activity of Aspartate Aminotransferase in an Asymptomatic Pediatric Patient // *Int J Pediatr.* – 2017. – Vol. 5. – P. 5805-5808.

162 Lacramioara E.P., Marcu C. et al. Measles myocarditis in a 6 month old infant: case report // *Clujul Medical.* – 2016. – Vol. 89. – P. S82.

163 Finkel H.E. Measles myocarditis // *American Heart Journal.* – 1964. – Vol. 67, Issue 5. – P. 679-683.

164 Ludlow M., Kortekaas J., Herden C. et al. Neurotropic Virus Infections as the Cause of Immediate and Delayed Neuropathology // *Acta Neuropathol.* – 2016. – Vol. 131. – P. 159-184.

165 Ferren M., Horvat B., Mathieu C. Measles Encephalitis: Towards New Therapeutics // *Viruses.* – 2019. – Vol. 11, Issue 11. – P. 1017-1-1017-34.

- 166 Hosoya M. Measles Encephalitis: Direct Viral Invasion or Autoimmune-Mediated Inflammation? // *Intern. Med.* – 2006. – Vol. 45. – P. 841-842.
- 167 Wendorf K.A., Winter K. et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis: The Devastating Measles Complication That Might Be More Common Than Previously Estimated // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 65. – P. 226-232.
- 168 Reuter D., Schneider-Schaulies J. Measles Virus Infection of the CNS: Human Disease, Animal Models, and Approaches to Therapy // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2010. – Vol. 199. – P. 261-271.
- 169 Modlin J.F., Jabbour J.T., Witte J.J. et al. Epidemiologic studies of measles, measles vaccine, and subacute sclerosing panencephalitis // *Pediatrics.* – 1977. – Vol. 59. – P. 505-512.
- 170 Hashimoto K., Hosoya M. Advances in Antiviral Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26(2). – P. 427-1-427-13.
- 171 Sener R.N. Subacute sclerosing panencephalitis with pontine involvement // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2004. – Vol. 28. – P. 101-102.
- 172 Watson C. *The Mouse Nervous System.* – Waltham, MA: Academic Press, 2012. – 795 p.
- 173 Trivedi R., Gupta R.K., Agarawal A. et al. Assessment of white matter damage in subacute sclerosing panencephalitis using quantitative diffusion tensor MR imaging // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1712-1716.
- 174 Upadhyayula P.S. Yang J., Yue J.K. et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis of the Brainstem as a Clinical Entity // *Med Sci (Basel).* – 2017. – Vol. 5, Issue 4. – P. 26-1-26-8.
- 175 Garg R.K., Mahadevan A., Malhotra H.S. et al. Subacute sclerosing panencephalitis // *Rev Med Virol.* – 2019. – Vol. 29. – P. e2058.
- 176 Griffin D.E., Lin W.H., Pan C.-H. Measles virus, immune control, and persistence // *FEMS Microbiol Rev.* – 2012. – Vol. 36, Issue 3. – P. 649-662.
- 177 Esolen L.M., Takahashi K., Johnson R.T. et al. Brain endothelial cell infection in children with acute fatal measles // *J Clin Invest.* – 1995. – Vol. 96, Issue 5. – P. 2478-2481.
- 178 Cosby S.L., Brankin B. Measles virus infection of cerebral endothelial cells and effect on their adhesive properties // *Vet Microbiol.* – 1995. – Vol. 44, Issue 2-4. – P. 135-139.
- 179 Cece H., Tokay L., Yildiz S. et al. Epidemiological findings and clinical and magnetic resonance presentations in subacute sclerosing panencephalitis // *J. Int. Med. Res.* – 2011. – Vol. 39. – P. 594-602.
- 180 Cherry J., Demmler-Harrison G.J., Kaplan S.L. et al. Measles Virus // In book: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease. – Philadelphia, 2018. – P. 1754-1770.
- 181 Measles and Rubella Surveillance Data // https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type. 25.06.2021.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акты внедрения

Утверждаю
Директор
Многопрофильной городской
детской больницы №3 акимата
г.Нур-Султан
Шаметеков И.М.
«___» _____ 2021г.



АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы
Многопрофильная городская детская больница №3 акимата г.Нур-Султан

наименование учреждения, где внедряется работа

Наименование предложения: Алгоритм ведения пациентов с осложненной формой кори у детей

Работа включена из:

союзного, республиканского, областного планов внедрения

внедрена в инициативном порядке

внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций диссертаций

журнальных статей, диссертаций, монографий

Форма внедрения: научно – обоснованная методология (алгоритм), направленная на выявление осложненной формой кори у детей
внедрение метода, способа аппарата в лечебно-диагностическом учреждении

в практическую деятельность в Многопрофильной городской детской больницы №3 акимата г.Нур-Султан

лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее указать

Ответственный за внедрение и исполнитель:

Баешева Д.А., Омарова А.К., Нургазина Г.Г., Турдалина Б.Р., Мынжанова А., Руденко В.В., Волкова Г.С.
Жузжасарова А.А., Сейдуллаева А.Ж., Алтынбекова А.В.

Эффективность внедрения: предложенные рекомендации направлены на улучшения своевременного выявления осложнения и дальнейшей тактики врача в плане диагностики кори для врача на амбулаторно-стационарном этапах

лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: замечаний нет.
Срок внедрения: 2 кв.2021 года


Председатель комиссии:  Утегенова Р.Б.

Члены (ответственные за внедрение):

Баешева Д.А.
Омарова А.К.
Нургазина Г.Г.
Турдалина Б.Р.
Мынжанова А.
Руденко В.В.
Волкова Г.С.

Исполнители:

PhD-докторант Жузжасарова А.А.
Сейдуллаева А.Ж.
Алтынбекова А.В.

	НАО «Медицинский университет Астана» Интегрированная система менеджмента	9.6
	Кафедра детских инфекционных болезней «Внедрение новых образовательных технологий»	

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебно – воспитательной работе
НАО «Медицинский университет Астана»
д.м.н., профессор Г.А.Жаксылыкова



«29» _____ 2020 г.

Акт №0000017 (20)

внедрения результатов инновационной образовательной технологии
Использование методики обучения «Стандартизированный пациент»
при клинической ситуации «Инфекционные экзантемы у детей.
Корь, краснуха, ветряная оспа, скарлатина, менингококковая инфекция»

Кафедра: детских инфекционных болезней

Исполнитель (и): Омарова А.К., Жужасарова А.А., Турдалина Б.Р., Сейдуллаева А.Ж., Мурзагалиева А.Н., Отарбаева А.Е.

Краткая аннотация (наименование, описание, суть внедрения): Метод обучения «Стандартизированный пациент». Обучающимся предоставлена клиническая ситуация на стационарном уровне, с целью формирования клинического мышления и совершенствования практических навыков при оказании неотложной помощи в решении ситуационных задач по циклу «Детские инфекционные болезни». Клиническая ситуация «Инфекционные экзантемы у детей. Корь, краснуха, ветряная оспа, скарлатина, менингококковая инфекция». В роли стандартизированного пациента (СП) выступает сам студент и используется стандартизированный робот манекен «Sim New Baby» путем создания определенных видов клинических ситуаций приближенных к реальной практике. СП не должен импровизировать, а выдавать только отработанную, «сценическую» роль, предоставлять четко сформированную, доступную информацию, позволяющую студенту разобраться с характером демонстрируемой патологии. Обследование и диагностика проводится по существующему алгоритму (стандарту) и протоколов МЗ РК (Клинический протокол МЗ РК «Корь у детей» 2016 г, Клинический протокол МЗ РК «Краснуха» 2016 г, Клинический протокол МЗ РК «Ветряная оспа у детей» 2016 г, Клинический протокол МЗ РК «Скарлатина» 2016 г, Клинический протокол МЗ РК «Менингококковая инфекция у детей» 2019 г). Пациента вначале осматривает врач приемного покоя, оценивает клиническую картину, тяжесть состояния, консультируется детским инфекционистом отделения, интерпретирует лабораторные данные, проводит дифференциальную диагностику, выставляет предварительный клинический диагноз и пациент направляется на лечение (амбулаторно, стационар). Оказание медицинской помощи контролируется модераторами извне. Все проводимые мероприятия фиксируется на видеокамеру с последующей демонстрацией и обсуждением при проведении дебрифинга.

Клиническая ситуация «Инфекционные экзантемы у детей. Корь, краснуха, ветряная оспа, скарлатина, менингококковая инфекция» решается командой (3-4 студентов) в течение 8-10 минут. Симуляционная технология позволяет оценить теоретические знания, коммуникативные и практические навыки, клиническое мышление при оказании медицинской помощи и умения работать в команде.

Учебные цели и задачи метода: Повышение эффективности учебного процесса, совершенствование клинических компетенции интернов по критериям умений и оказанию экстренной помощи больным детям путем использования симуляционных (имитационного) метода обучения. **Задачи:**

- оценить умение и практические навыки студентов;



- обучение студентов на симуляторе по клиническим ситуациям, приближенных к реальной ситуации;
- оценка эффективности обучения;
- апробировать методику «Стандартизированный пациент» в рамках данной темы
- повысить инновационную компетентность сотрудников кафедры и обучающихся студентов;
- приобретение компетентных навыков без риска для пациента.

Источник идеи/аналог/автор:

1. Гаврилов А.А. Блохин Б.С. Симуляционное обучение в медицине. Москва.2013г. Неотложные состояния в педиатрии. С. 180-197.
2. Тусупкалиев А.Б., Курмангалиев К.Б., Дильмагамбетов Д.С., Курмангалиева С.С., Токбаева К.К. Клиническое обучение с использованием стандартизированных пациентов//Методические рекомендации. Актобе, 2015.
3. Материалы семинара-тренинга, город Астана. 21-23 января 2015 года.
4. Учебно-клиническом центре Управления здравоохранения г. Астана.// Виртуальные технологии в медицине №1 (9).2013, 17 стр.
5. Fiscella K., Franks P., Srinivasan M., Kravitz R.L., Epstein R. Ratings of physician communication by real and standardized patients//Ann. Fam. Med., 2007.
6. Булатов С.А., Хамитов Р.Ф. Практические умения и навыки. Программа освоения практических умений и навыков по методике «Стандартизированный пациент»//Учебно-методическое пособие. Казань, 2006. Литература.
7. Оказание стационарной помощи детям. Руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний. ВОЗ.2005 г.
8. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: Пер. с англ. Под ред. Ю.Л. Шевченко, И.Н. Денисова, В.И. Кулакова, Р.М. Хаитова. – 2-е издание, исп. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 1248 стр. 866-867.
9. Клинический протокол МЗ РК «Корь у детей» 2016г.
10. Клинический протокол МЗ РК «Краснуха» 2016г.
11. Клинический протокол МЗ РК «Ветряная оспа у детей» 2016г.
12. Клинический протокол МЗ РК «Скарлатина» 2016г.
13. Клинический протокол МЗ РК «Менингококковая инфекция у детей» 2019г.

Форма внедрения (нужное подчеркнуть):

авторская/модифицированная/заимствованная
методика/дидактический прием/ дидактический материал
для преподавания/оценки
на лекции/семинаре/ практическое занятие

Курс, факультет: 4 курс, общая медицина

Сроки внедрения: июнь 2020 г.

Рекомендации: _____

Руководитель центра

трансферта образовательных технологий

должность/подпись/ФИО

к.м.н. А.А. Абдулдаева

Рецензент/ы:

Главный специалист центра

трансферта образовательных технологий

должность/подпись/ФИО

PhD, Досжанова Г.Н.

Исполнитель/и:

Доцент кафедры детских инфекционных болезней

должность/подпись/ФИО

Турдалина Б.Р.



НАО «Медицинский университет Астана»
Интегрированная система менеджмента
Кафедра детских инфекционных болезней
«Внедрение новых образовательных технологий»

9.6

Ассистент кафедры детских инфекционных болезней		Жузжасарова А.А.
	<small>должность/подпись/ФИО</small>	
Ассистент кафедры детских инфекционных болезней		Омарова А.К.
	<small>должность/подпись/ФИО</small>	
Ассистент кафедры детских инфекционных болезней		Сейдуллаева А.Ж.
	<small>должность/подпись/ФИО</small>	
Ассистент кафедры детских инфекционных болезней		Мурзагалиева А.Н.
	<small>должность/подпись/ФИО</small>	
Ассистент кафедры детских инфекционных болезней		Отарбаева А.Е.
	<small>должность/подпись/ФИО</small>	

Зарегистрировано в центре трансферта образовательных технологий
«29» 05 2020 г. Рег.№0000017 (20)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Свидетельства об авторском праве

КАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН



СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ
№ 21753 от «16» ноября 2021 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ЖУЗЖАСАРОВА АЙГЕРИМ АЙМАХАНБЕТОВНА

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **Оптимизация клинико-лабораторной диагностики осложненной и неосложненной формы корь у детей**

Дата создания объекта: **11.10.2021**



Курат туралы ақпаратты <http://www.kazpatent.kz/> сайтымен
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>
Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Куантыров Е.С.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 23039 от «25» января 2022 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ЖУЗЖАСАРОВА АЙГЕРИМ АЙМАХАНБЕТОВНА, Басешева Динагуль Аяпбековна, Турдалина Баян Рысбековна, Руденко Виктория Владимировна, Сейдуллаева Алия Жалдыбаевна, Айтолкын Мынжанова, Алтынбекова Алёна Васильевна

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: Алгоритм введения пациентов с осложненной формой кори у детей

Дата создания объекта: 04.01.2022



Құжат тұлғасқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" Бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Е. Куантыров

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 23606 от «15» февраля 2022 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ЖУЖАСАРОВА АЙГЕРИМ АЙМАХАНБЕТОВНА, Басешева Динагуль Аяпбековна, Турдалина Баян Рысбековна, Руденко Виктория Владимировна, Мурзагалиева Акзира Нагметовна, Айтолкын Мынжанова, Алтынбекова Алёна Васильевна, Сейдуллаева Алия Жалдыбаевна, Отарбаева Айсүлу Есимхановна, Омарова Алия Каргаливна

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: СП «Корь». «Инфекционные экзантемы у детей. Корь, краснуха, ветряная оспа, скарлатина, менингококковая инфекция»

Дата создания объекта: 01.02.2022



Құжат түпнұсқасының <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Е. Куантыров

ПРИЛОЖЕНИЕ В

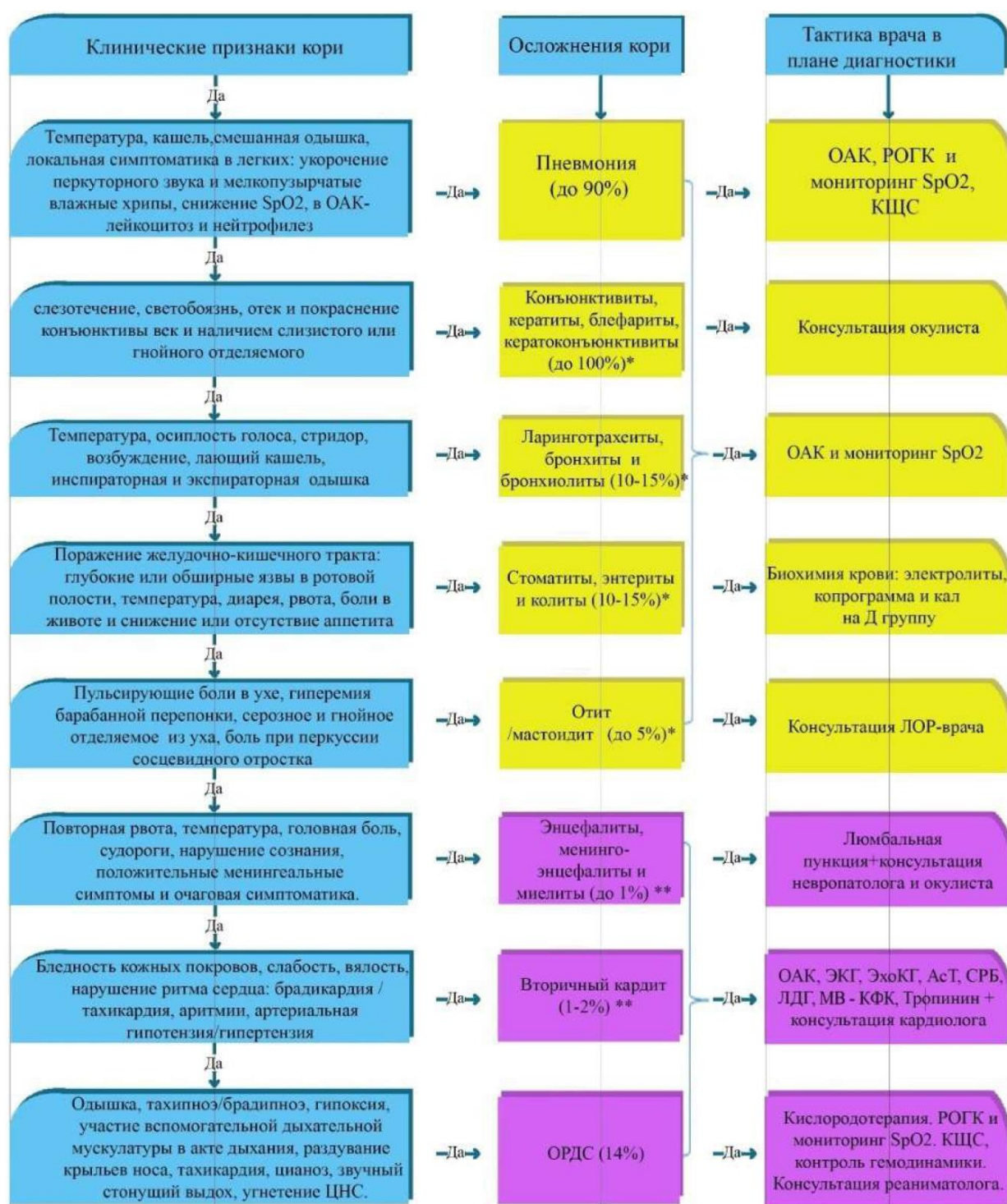


Рисунок В.1 – Алгоритм ведения пациентов с осложненной формой кори у детей