

АННОТАЦИЯ
диссертационной работы Жужжасаровой Айгерим Аймаханбетовны на
тему: «Оптимизация клинико – лабораторной диагностики осложненной
формы кори у детей», представленной на соискание степени доктора
философии (PhD) по специальности
6D110100 – Медицина

Актуальность исследования

Корь – острая вирусная инфекция, характеризующаяся высокой контагиозностью и повсеместным распространением. Она является ведущей причиной заболеваемости и смертности среди детей раннего возраста во всем мире (Schoini P. et al., 2019., Imdad A., 2017., Ilyas M., et al., 2020).

Примерно у 30% детей в возрасте до 5 лет данное заболевание характеризуется развитием осложнений, особенно у пациентов с нарушенным питанием и иммунодефицитными состояниями.

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 (WHO/EPI/GEN/92.2). 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 (Амиреев С.А., Есмагамбетова А.С., Куатбаева А.М. и др 2014). 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%.

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% (Дети Казахстана: стат. сб. / Комитет по статистике 2017).

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 (Об утверждении Санитарных правил "Санитарно-эпидемиологические требования по проведению профилактических прививок населению": утв. 13 июня 2018 года, №361).

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. 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.

Цель исследования.

Изучить распространённость кори у детей в РК, а также усовершенствовать дифференциально-диагностические критерии осложненной формы 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.

Задачи исследования

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

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

Для генотипирования использовалась стандартизированная методика, основанная на анализе нуклеотидной последовательности С – концевой 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 в первые три дня заболевания и в соответствии с протоколом, рекомендованным ВОЗ, у 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% растворе нейтрализованного формалина; обезжиривание и обезвоживание 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»), оснащенной цифровой фотокамерой C5050Z и программным обеспечением для обработки и архивирования фотоматериала.

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 население 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 декабрь 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.

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.

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 индексированном в информационной базе Scopus CiteScore с процентилем 2020=49, 2021=71 (Великобритания, Македония). 5 публикаций в материалах конференции (Казахстан и Россия); подготовлено к изданию 1 учебное пособие.

Полученные результаты внедрены в практическое здравоохранение: «Алгоритм ведения пациентов с осложненной формой кори у детей» на базе ГККП МГДБ №3 г. Нур-Султан (от 25.06.2021 г.); 3 свидетельства о регистрации прав на объект авторского права (Приложение А): 1) на тему диссертации «Оптимизация клинико-лабораторной диагностики осложненной формы кори у детей» № 21753Г от 16.11.2021 г., 2) «Алгоритм введения пациентов с осложненной формой кори у детей» № 23039 от 25.01.2022 г., 3)

СП «Корь». «Инфекционные экзантемы у детей. Корь, краснуха, ветряная оспа, скарлатина, менингококковая инфекция» № 23606 от 15.01.2022 г.

Апробация диссертации

1. Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний». г. Алматы, 2019 г. Тема устного доклада: «Течение кори у детей с преморбидным фоном»

2. Республиканская научно-практическая конференция «Инфекционные болезни в практике врача» г. Караганда, 2019 г. Тема устного доклада: «Течение кори у детей с преморбидным фоном»

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

4. Первый казахстанский конгресс «Инфекционные болезни в условиях глобализации: вызовы и решения» г. Нур-Султан, 2020 г. Тема устного доклада: «Эпидемиологическая характеристика кори в РК».

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

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

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

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

9. На расширенном заседании кафедры детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Нур-Султан», 20 июня 2022 г.

Личный вклад диссертанта

Работа выполнена в соответствии с направлением развития науки в области «Науки о жизни и здоровье» утвержденным Высшей научнотехнической комиссией при Правительстве Республики Казахстан. Диссертант самостоятельно проводил сбор материала, осуществлял клиническое обследование больных после хирургического лечения рака ободочной кишки, анкетирование больных для определения качества жизни. Диссертант самостоятельно анализировал и обобщал полученные результаты исследования, проводил статистическую обработку данных.

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.