

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет
имени Абуали ибни Сино»

УДК: 616.917-053.2;615.37

На правах рукописи

Бобоева Зухрохон Рауфовна

**Клинико-иммунологические особенности скарлатины у детей на
современном этапе**

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 - Инфекционные болезни

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Ходжаева Нигина Муродовна

Душанбе – 2020

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	5
Общая характеристика работы.....	9
Глава 1. Обзор литературы.....	15
1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика скарлатины у детей на современном этапе.....	15
1.2. Иммунологическая характеристика скарлатины у детей.....	19
1.3. Лечение скарлатины у детей.....	24
Глава 2. Материал и методы исследования.....	28
2.1. Общая характеристика обследованных детей.....	28
2.2. Методы исследования.....	29
2.2.1. Клинические методы исследования.....	29
2.2.2. Диагностика скарлатины.....	30
2.2.3. Иммунологические исследования.....	31
2.2.4. Исследование показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты	33
2.2.5. Статистическая обработка результатов.....	35
2.3. Принципы лечения.....	36
Глава 3. Клиническая характеристика скарлатины у детей.....	38
Глава 4. Особенности иммунного и свободнорадикального статуса у больных скарлатиной.....	55

4.1. Иммунологические особенности скарлатины у детей.....	55
4.2. Состояние свободнорадикального статуса у больных скарлатиной.....	63
Глава 5. Клинико-иммунологическая эффективность иммуотропной терапии при скарлатине у детей	69
Обсуждение результатов.....	77
Заключение.....	92
Список литературы.....	95

Список сокращений и условных обозначений

АД – артериальное давление

АОЗ – антиоксидантная защита

АОС – антиоксидантная система

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид

ГМЦ –Городской Медицинский центр

МДА – малоновый диальдегид

СГА – стрептококки группы А

СОД – супероксиддисмутаза

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ЭКГ – электрокардиограмма

CD20 – В-лимфоциты

CD3– маркер всех звеньев лимфоцитов

CD4 – маркер лимфоцитов–хелперов

CD8 – маркер цитотоксических клеток

CD95 – маркер апоптоза

Ig – иммуноглобулин

Введение

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. Стрептококковые инфекции продолжают оставаться одной из наиболее ведущих проблем здравоохранения во многих странах мира, в связи с широким распространением заболеваний, вызываемых стрептококками и огромным социально-экономическим ущербом, наносимым данной патологией [Лобзин Ю.В. 2005; Покровский В.И. и др., 2006; Краснова Е.И 2015; Тотолян А.А. 2015; Брико Н.И. 2015]. Многообразие штаммов стрептококков, вариабельность серологических групп определяют развитие различных клинических вариантов стрептококковых заболеваний, среди которых преобладает скарлатина, наиболее часто встречаемая у детей дошкольного возраста. Отсутствие у детей протективного иммунитета при инфицировании способствует развитию первичной стрептококковой инфекции. По данным ВОЗ ежегодно 100 млн. людей переносят первичную острую стрептококковую инфекцию, среди которых ведущее значение в развитии патологии принадлежит β -гемолитическому стрептококку серологической группы А.

По данным ВОЗ тяжелыми заболеваниями, вызванными стрептококками группы А (СГА), страдают 18,1млн. человек, из них 15,6 млн. человек - ревматическими заболеваниями сердца и до 500 000 пациентов - гломерулонефритом.

Следует отметить, что ежегодно регистрируется более 1,5млн. новых случаев стрептококковых заболеваний и погибает свыше 500 000 человек. В настоящее время стрептококковые поражения зева в структуре респираторных заболеваний занимают второе место после гриппа [Канкасова М.Н. и др., 2009; Щербакова М.Ю., 2009]. Согласно статистическим данным 2008 года, в Российской Федерации было зарегистрировано около 2,8 млн. заболеваний стрептококковой этиологии. Заболеваемость детей скарлатиной в возрасте до 14 лет в последние годы составляла 200-250 на 100 тыс. детского населения [Ящук Н.Д., 2011; Леванович В.В., и др., 2015]. В Республике Таджикистан в структуре

первичной стрептококковой инфекции доминирующее положение также занимает скарлатина. В последние годы в Республике Таджикистан, по официальной статистике, заболеваемость скарлатиной имеет тенденцию к увеличению. Так, в 2007 году было зарегистрировано 420 больных скарлатиной, а в 2010 году – 416 больных детей. В последние годы, по данным некоторых авторов [Каплина Т.А., Баннова С.Л., и др., 2015], отмечается тенденция к утяжелению клиники и увеличению частоты осложнений после перенесенного заболевания, нередко приводящих к летальному исходу, по другим исследованиям, скарлатина характеризуется нетяжёлым течением [Учайкин В.Ф., и др. 2013]. Необходимо помнить, что даже при нетяжёлом течении скарлатины, сохраняется риск серьёзных осложнений и летальных исходов [Романцов М.Г. 2008; Клейменов Д.А, 2012; Краснова Е.И., 2015г].

Учитывая тот факт, что исходы и течение инфекционных заболеваний зависят от адекватности формирующихся иммунных механизмов, представляет интерес изучение иммунологических закономерностей при скарлатине у детей в различных возрастных группах. Механизмы иммунологического реагирования при скарлатине у детей изучены недостаточно и требуют уточнения. С ними связаны развитие широкого спектра инфекционных проявлений и инициируемых ими осложнений: от локализованных поражений ЛОР-органов (ангины, фарингиты, отиты и др.) и кожи (импетиго и др.) до вторичных форм выраженных аутоиммунных заболеваний (ревматизм, гломерулонефрит, васкулиты), а также возникновение генерализованных форм (пневмония, сепсис, остеомиелит, менингит, синдром инфекционно-токсического шока) [McCormick J.K. 2001; C.S. Marshall, et al. 2011; Steer A.C., 2015].

Кроме того, в доступной научной литературе не отражены данные по изменениям свободнорадикального окисления и участию факторов антиоксидантной защиты (АОЗ) в ходе инфекционного процесса при скарлатине. Установление иммунологических закономерностей во взаимосвязи с клиническими особенностями, течением заболевания и процессом перекисного

окисления липидов клеточных мембран послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Степень изученности научной задачи

В многочисленных работах российских и зарубежных авторов показано, что в настоящее время достигнуты огромные успехи в изучении скарлатины. Для скарлатины характерно повсеместное распространение. Наиболее поражаемой возрастной группой являются дети дошкольного и раннего школьного возраста, часто посещающие детские дошкольные учреждения. Клиническая картина скарлатины на современном этапе не утратила свою типичность. В нашей стране имеются единичные работы, посвященные изучению клинической картины скарлатины у детей. Также, несмотря на то, что в настоящее время достигнуты огромные успехи в клинической иммунологии, значение механизмов иммунного ответа в патогенезе болезни оценено недостаточно. По данным ряда авторов, отмечается противоречивость регуляции гуморального и клеточного звеньев иммунитета при скарлатине у детей [Тимофеева Г.А. и др. (1984г), Богданова Л.В. и др. (2015г), Пустынникова, С. В. (2008г), Тимченко В. Н. (2015г)]. Нарушения иммунного ответа любого из этих механизмов влекут за собой недостаточность эффекторных функций макрофагов и неполноценность иммунной системы в целом. Вместе с тем в литературе имеются единичные работы [Утенкова Е.О. (1996г)], отражающие данные об активации процессов липопероксидации и истощение системы АОЗ у больных со скарлатиной. Не установлено значение дисбаланса между прооксидантной и антиоксидантой системами при скарлатине у детей.

Вышеизложенное определяет актуальность изучения клинико-иммунологических особенностей скарлатины с учётом возраста детей, тяжести и периода заболевания, а также свободнорадикального статуса. Следовательно, необходимо совершенствовать раннюю клиническую диагностику и терапию скарлатины с применением иммуномодулятора липопид у детей с учётом установленных иммунных нарушений и свободнорадикальных процессов.

Теоретические и методологические основы исследования

В основе исследования лежит изучение особенностей клиники, течения скарлатины у детей различных возрастных групп, а также динамики клеточно-гуморальных факторов защиты при скарлатине с учётом возраста детей, тяжести и периода заболевания. Проводится оценка состояния процессов перекисного окисления липидов при скарлатине у детей. Для достижения поставленных задач в работе применялись методы оценки клинико-лабораторных и инструментальных показателей и исследование состояния иммунного и свободнорадикального статуса у детей со скарлатиной в динамике болезни.

Общая характеристика работы

Цель работы. Изучить клинико-иммунологические особенности современного течения скарлатины у детей для оптимизации диагностики и лечебных мероприятий.

Объект исследования

Объектом исследования служили 158 больных детей со скарлатиной в возрасте от 1 до 14 лет, находившихся на стационарном лечении в детских инфекционных отделениях Городского медицинского центра (ГМЦ) №1 г. Душанбе за период 2017-2019 гг.

Предмет исследования

Предметом исследования было изучение состояния иммунного и свободнорадикального статуса у детей со скарлатиной и совершенствование комплексной терапии с учетом выявленных нарушений.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клиники, течения скарлатины у детей различных возрастных групп.
2. Изучить динамику клеточно-гуморальных факторов защиты при скарлатине у детей.
3. Дать оценку состоянию процессов перекисного окисления липидов при скарлатине у детей.
4. Совершенствовать раннюю клиническую диагностику и терапию скарлатины с применением иммуномодулятора ликопид у детей с учётом установленных иммунных нарушений и свободнорадикальных процессов.

Методы исследования

В работе применялись методы оценки клинико-лабораторных и инструментальных показателей и исследование состояния иммунного и свободнорадикального статуса в динамике болезни.

Область исследования

Соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.09 – Инфекционные болезни, подпунктам 3.1 Изучение свойств возбудителей, механизмов взаимодействия возбудителей и организма больного; методы выявления возбудителей; патогенез инфекционных болезней; иммунологические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме в процессе развития болезни; 3.2 Клинические проявления инфекционных болезней у детей; диагностика инфекционных заболеваний с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования; 3.3 Лечение инфекционных болезней; химиотерапия и антибиотикотерапия, патогенетическая терапия, комбинированные методы лечения, включая иммунотерапию, оценка показаний, условий применения различных методов лечения; оценка эффективности лечения.

Этапы исследования

Написание диссертации проводилось поэтапно. На первом этапе нами были изучены и проанализированы данные литературы по выбранной проблеме. Затем была сформирована тема и цель диссертации. С целью изучения клинико-иммунологических особенностей современного течения скарлатины у детей нами были изучены особенности клиники, течения скарлатины у детей различных возрастных групп, а также выявлены нарушения состояния иммунного статуса и процессов перекисного окисления липидов у больных со скарлатиной и была разработана комплексная иммунохимиотерапия с учетом выявленных нарушений.

Основная информационная и исследовательская база

В работе была изучена научная информация (диссертации, авторефераты, статьи журналов, конференций, симпозиумов) о данном заболевании. Исследования проводились на базе ГМЦ №1 имени Карима Ахмедова города Душанбе.

Достоверность результатов диссертации

Подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов клинико-иммунологических особенностей скарлатины у детей, а также совершенствованы методы терапии.

Научная новизна. Впервые в условиях Республики Таджикистан были установлены:

- особенности клиники и течения современной скарлатины в различных возрастных группах;
- особенности показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета при скарлатине у детей в зависимости от возраста, тяжести болезни и в динамике инфекционного процесса. Показано, что скарлатина характеризуется нарушением регуляторных связей между показателями клеточного и гуморального иммунитета с разной степенью выраженности и направленности в зависимости от тяжести болезни, возникновения осложнений. При среднетяжёлой и тяжёлой формах болезни установлено достоверно сниженное количество Т-лимфоцитов (CD 3+) и их субпопуляций (CD 4+ и CD 8+), а при тяжёлых формах - угнетение показателей гуморального звена иммунитета. Установлены достаточно разнонаправленные изменения иммунного статуса у детей различных возрастных групп: в раннем возрасте – первичный иммунный ответ и в старших возрастных группах – депрессия клеточно-гуморальных механизмов защиты;
- особенности состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы при скарлатине у детей. Констатировано возрастание уровня малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови на фоне угнетения активности супероксиддисмутазы (СОД) и аскорбиновой кислоты, свидетельствующее о дисбалансе между прооксидантным и антиоксидантным системами.

- совершенствована комплексная иммунохимиотерапия скарлатины у детей с применением иммуномодулятора ликопид.

Теоретическая значимость работы

заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе профильных кафедр медицинских ВУЗов.

Практическая значимость. Выявленные особенности клинических проявлений и течения скарлатины у детей разного возраста, позволяют практическим врачам своевременно диагностировать заболевание и начать адекватную терапию.

Установленные изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, состояния процессов ПОЛ и АОЗ при скарлатине у детей позволяют оценить степень тяжести инфекционного процесса, прогнозировать развитие осложнений и исходы болезни. При наиболее выраженных воспалительных процессах в организме развивается усиленная активация системы ПОЛ, идентично уровню которого снижается активность системы АОЗ.

Использование препарата ликопид в терапии скарлатины у детей способствует оптимизации восстановления показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также свободнорадикального статуса.

Положения, выносимые на защиту:

1. Скарлатина у детей на современном этапе характеризуется высоким удельным весом среднетяжёлых форм болезни с типичным симптомокомплексом, выраженность которого зависит от формы тяжести болезни.
2. При скарлатине у детей наблюдаются выраженные изменения иммунного гомеостаза, проявляющиеся депрессией Т-клеточного звена иммунитета, а при тяжёлых формах болезни угнетением гуморального звена иммунитета, что подтверждает наличие иммунологической недостаточности в патогенезе скарлатины. В зависимости от возраста больных также

установлены достаточно разнонаправленные изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

3. При скарлатине развивается оксидативный стресс, в связи с дисбалансом между системами ПОЛ и АОЗ организма.
4. Применение в комплексной терапии больных скарлатиной препарата ликопид приводит к более раннему клиническому выздоровлению, нормализации состояния иммунного и свободнорадикального статуса по сравнению с больными, получившими только базисную терапию.
5. Изученные показатели иммунного и свободнорадикального статуса можно использовать как дополнительный критерий оценки тяжести болезни, прогноза тяжёлых форм скарлатины, развития осложнений, а также эффективности методов лечения.

Личный вклад диссертанта

Автором лично были выполнены отбор больных, курирование всех больных по теме диссертации, был подготовлен обзор зарубежных и отечественных источников литературы, изучены показатели клеточного и гуморального звена иммунитета, а также биохимические показатели сыворотки крови (ПОЛ и АОЗ). Вся полученная информация обработана статистически и проанализирована автором.

Апробация работы и информация о результатах их применения.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на ежегодных научно-практических конференциях с международным участием ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2018г); научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием (Душанбе, 2018, 2019, 2020) и на заседании межфакультетской экспертной проблемной комиссии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе 2020), протокол №1.

Публикации результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 2 в изданиях, рекомендуемых ВАК при Президенте РТ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 113 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общая характеристика работы, обзора литературы, материала и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, главы обсуждения результатов, заключения, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 158 источников (из них 107 отечественных и стран СНГ и 51 зарубежных). Работа содержит 16 таблиц, 7 рисунков.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика скарлатины у детей на современном этапе

По многочисленным проведённым исследованиям установлено, что *Streptococcus pyogenes* является одним из распространенных патогенов человека, который может вызывать широкий спектр заболеваний, начиная от неинвазивных заболеваний, таких как ангина, фарингит, скарлатина, импетиго, пиодермии, до инвазивных заболеваний - некротический фасциит, миозит, бактериемия, синдром токсического шока, остеомиелит, менингит [37, 51, 75, 86, 145, 83, 9, 11]. Кроме того, стрептококки группы А (СГА) могут привести к развитию аутоиммунных заболеваний - острая ревматическая лихорадка, острый постстрептококковый гломерулонефрит, васкулиты, синдром PANDAS [32,49,111,152,10,107,150,19]. Среди стрептококковых инфекций группы А у детей скарлатина известна своей особенностью и частотой.

Так, по данным В. Н. Тимченко, В.В. Леванович и ряда авторов, в конце XIX – в начале XX веке скарлатина была самой тяжёлой и распространённой детской инфекцией, протекавшей с огромным количеством гнойно-септических осложнений и значительной летальностью [139,114,138,153]. Эпидемии болезни были зарегистрированы на всех континентах мира.

По данным ряда авторов, в течение последнего десятилетия в ряде стран мира были зарегистрированы крупные вспышки скарлатины [137,158,130,133,136]. Так, в Китае - более 110 тыс. случаев (2011 г), во Вьетнаме - более 23 тыс. случаев (2009 г), в Англии 17,5 тыс. случаев (2015 г), в Южной Корее в 2013 г - 15,5тыс. и в Гонконге более 1,5 тыс. случаев [157,134,110,141,116,128]. Меньшие вспышки также произошли в США и в Канаде. По мнению ряда авторов, предполагается, что причины быстрого увеличения частоты случаев скарлатины могут быть связаны с иммунным статусом населения, с микробными детерминантами, такими как новые штаммы с

более высокой вирулентностью и устойчивостью к антибиотикам, а также влиянием факторов окружающей среды [133,135,127,118,144].

В настоящее время скарлатина в Республике Таджикистан встречается в виде спорадических случаев и показатель заболеваемости в последние годы составляет – 1,7 – 2,1 на 100 тыс. населения.

Скарлатина при спорадических случаях сохраняет свою сезонность, общепризнано, что пик заболеваемости отмечается в осенне-зимний период года [24,51,92,16,88,24,27], однако некоторые авторы сообщают, что пик заболеваемости наблюдается в весенне-летнем периоде [140,110]. Скарлатина наиболее чаще наблюдается у детей дошкольного и раннего школьного возраста, посещающих детские дошкольные учреждения [157,155,140,118,117,146].

Как правило, больные с локализацией очага инфекции в верхних дыхательных путях (инаппарантные и стёртые формы скарлатины, острый и хронический стрептококковый тонзиллофарингит) имеют наибольшую эпидемическую опасность [9,16,27,12,103,88,40].

На современном этапе скарлатина у детей, по прежнему, сохраняет свою типичность [140,110,4,7,12,23,81]. По имеющимся данным, в последние десятилетия удельный вес лёгких форм скарлатины составляет 70-80%, среднетяжёлых форм – 10-30%, а тяжёлых форм – 0,05-2,8%. При этом от 2% до 7% заболевание протекает с осложнениями, а иногда до 8-15%. Chen, M. со соавт. (2012г) и Guu, R со соавт. (2014г) в своих работах отмечают, что в последнее время чаще стали регистрироваться тяжёлые формы болезни, а также увеличилось число осложнений.

При скарлатине, как правило, отмечается острое начало болезни с быстрым повышением температуры тела, иногда с ознобом и появлением симптомов интоксикации. Выраженность (высота) лихорадки связана с тяжестью болезни. Так, некоторые авторы [103,71,82,42] в своих исследованиях в большинстве случаев выявили умеренную ($38,0-39,0^{\circ}\text{C}$) лихорадку, а в других работах [23] – высокую ($39,1-41,0^{\circ}\text{C}$) лихорадку. Лихорадочный период обычно длится до 5–6 суток.

По многочисленным исследованиям авторов интоксикационный синдром отмечается при всех формах болезни, независимо от возраста больных детей, однако более ярко выражен при тяжёлой форме скарлатины. Синдром интоксикации и поражение центральной нервной системы (ЦНС) проявляются слабостью, вялостью, тошнотой, головной болью, нарушением аппетита, гипертермией, многократной рвотой, сонливостью, поносом, в тяжелых случаях – выраженным возбуждением (бредом, судорогами, нарушением сознания разной степени).

Одним из кардинальных и постоянных симптомов скарлатины, по прежнему, является ангина. В большинстве случаев у больных детей отмечаются боли в горле, а также резкая болезненность при глотании. Как обычно, для ангины характерна отграниченная гиперемия зева, гипертрофированные, гиперемизированные нёбные миндалины, гнойные и псевдофибринозные налёты на их поверхности, с реакцией тонзиллярных переднешейных лимфатических узлов, в виде увеличения, умеренной плотностью и болезненностью при пальпации, иногда точечная энантема на мягком нёбе [66,36,4,7,23,92,105].

В настоящее время часто встречается катаральная и лакунарная ангина, фолликулярная и некротическая – редко. Длительность местного процесса зависит от выраженности патологического процесса, так при лакунарной и фолликулярной ангине изменения чаще проходят за четыре – пять дней, а при некротической – до двух недель.

Своеобразной особенностью скарлатины до сих пор остаются кожные высыпания. По данным многих авторов сыпь при скарлатине у детей, независимо от возраста, чаще появляется на 1 сутки болезни, иногда на 2-3 сутки, редко после 3 суток. Она мелкоточечная, по цвету ярко-розовая или красная. Характерен внешний вид пациента: на фоне выраженно-румяных щек, сверкающих глаз и малиновой окраски губ наблюдается бледность носогубного промежутка [7, 66, 34, 35, 36, 87, 28, 48].

Угасание сыпи при легких формах происходит на 3-4 день болезни, а при среднетяжелых и тяжелых формах – на седьмой и более дней болезни. Начиная со

второй недели болезни, у больных детей отмечается шелушение кожи, пластинчатое - на пальцах, ладонях и подошвах, отрубевидное – на туловище, шее, ушных раковинах. На лице кожа шелушится в виде нежных чешуек. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в остром периоде болезни, вследствие воздействия в основном токсических субстанций β -гемолитического стрептококка, встречаются в большинстве случаев. В начальном периоде болезни наблюдается симпатикус-фаза, проявляющаяся повышением АД, тахикардией и белым дермографизмом кожи, который в начале имеет удлинённый скрытый (10-12') и укороченный (1-1,5') явный период. В дальнейшем скрытый период укорачивается, явный становится более стойким (у здорового человека скрытый период 7-8', а явный 2,5-3') [53,67,81, 94,92,103].

Спустя четыре - пять дней она сменяется вагус-фазой. По мнению ряда авторов, на современном этапе при скарлатине не отмечается переход фазы симпатикуса на вагус [76, 12]. В настоящее время миокардиты, как осложнение скарлатины, стали редкостью [53,94].

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта при скарлатине носят токсический характер и проявляются в виде тошноты, нарушения аппетита, рвоты, поноса и изменения языка. Некоторые исследователи в своих работах отмечают, что в последние годы при скарлатине у детей наблюдается такое осложнение, как гепатит [125,144]. Wang L.Y. со соавт. (2012г) в своих работах наблюдали у скарлатинозного больного спленомегалию и асцит.

Изменения со стороны мочевыводящей системы при скарлатине проявляются в виде транзиторной лейкоцитурии, умеренной протеинурии. Более выраженное поражение почек при скарлатине уже свидетельствует о развитии осложнений.

Состояние периферической крови в остром периоде болезни у детей характеризуется типичными признаками бактериальной инфекции: увеличение числа лейкоцитов, количества нейтрофильных клеток, а также повышенная СОЭ [78,60].

При легких формах отмечаются слабые сдвиги, а при среднетяжёлой форме отмечаются умеренный лейкоцитоз, относительный нейтрофиллёз с палочкоядерным сдвигом, ускоренная СОЭ (10—20 мм/ч и выше). При тяжёлых формах наблюдаются высокий лейкоцитоз, относительный нейтрофилез со сдвигом формулы до юных форм, ускоренная СОЭ (20 мм/ч и выше) [66, 23, 82, 21].

На современном этапе с широким использованием антибиотиков, включая и защищенные пенициллины, заметно видоизменилось и течение исследуемой патологии. Во многих случаях, как правило, течение скарлатины имеет гладкий характер.

Негладкое течение скарлатины, по данным работ Леванович В.В., Павлова О.В., регистрируется только у 33,3% больных. Наиболее чаще наблюдаются отиты и ангины, реже – паратонзиллярный абсцесс и паратонзиллярный инфильтрат [42,71].

На современном этапе летальность при скарлатине сведена до минимума и в течение последних лет не превышает сотых долей процента.

Таким образом, при анализе многочисленных литературных источников отмечено, что скарлатина имеет повсеместное распространение. Наиболее поражаемой возрастной группой являются дети дошкольного и раннего школьного возраста, часто посещающие детские дошкольные учреждения. Клиническая картина скарлатины на современном этапе не утратила свою типичность. Раннее применение антибактериальных препаратов способствует обрыву в течении болезни и сокращению числа осложнений.

1.2. Иммунологическая характеристика скарлатины у детей

В основе современных представлений о патогенезе скарлатины предпочтительное место занимает иммунопатогенез, который представляет собой механизмы взаимодействия микро- и макроорганизма.

Отличительный репертуар белковых и небелковых токсинов, а также

ферментов СГА играет решающую роль в адгезии, колонизации, распространении и развитии болезни. Несомненно, одним из самых первых и фундаментальных этапов патогенеза болезни является адгезия и колонизация стрептококков в эпителиальные клетки. Способность СГА прилипать к эпителию организма человека зависит от серотипа, от набора адгезинов и условий окружающей среды. Взаимодействие между микро- и макроорганизмом происходит за счёт связывания поверхности стрептококковых лигандов к специфическим рецепторам на клетках организма человека [154,151,146,143,135,97].

Специальная адгезия позволяет соревноваться между нормальной флорой слизистой оболочки и стрептококком группы А. Движение стрептококков из слизистой оболочки или кожи в более глубокие ткани могут быть облегчены специализированными механизмами сцепления.

Ранее стрептококк группы А относили к внеклеточным микроорганизмам, однако согласно последним данным, этот возбудитель может развиваться и внутриклеточно.

По крайней мере 11 адгезинов были описаны для стрептококков группы А, включая белок М, липотейхоевую кислоту, белок F / Sfb, 29-кДа-фибронектин-связывающий белок, глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназу, 70-кДа-галактозо-связывающий белок, витронектин-связывающий белок, коллаген-связывающий белок, коэффициент непрозрачности сыворотки, связывание с бронфектином 54 к-белок, FBP54 и гиалуроновую капсулу [123, 135,146,151]. Белок М, кодируемый геном *emm*, является основным поверхностным белком и фактором вирулентности и составляет основу основной схемы типирования для СГА. Белок М существует в виде димера, состоящего из двух полипептидов цепи, образующих спиральную конфигурацию.

В настоящее время по М-белку известно около 220 типов и подтипов СГА. Многочисленные исследования предоставили доказательства того, что М-белок способствует адгезии СГА к клеткам-хозяевам. Он также ингибирует альтернативный путь активации комплемента, тем самым обеспечивает устойчивость бактерии к фагоцитозу [124,103,108,143,96].

Размножение стрептококка группы А в ротоглотке и его последующая миграция по лимфатической системе происходит при непосредственном участии макрофагов. Последние выходят против течения крови, образуя так называемый фильтр, отсеивают все лишние элементы, в том числе и патогенные бактерии.

Моноциты и макрофаги секретируют некоторые ферменты, цитокины, гормоны, компоненты комплемента, катионные белки, протеоглики.

Данные вещества характеризуются деструктивными способностями, т.е., разрушая сосудистый эндотелий, они покидают его и перемещаются к области воспалительного процесса, тем самым происходит гибель бактерий.

Однако, функции данной системы ингибируются стрептококковыми микроорганизмами, формирование антител в организме ещё не возникло, в связи с чем стрептококки на ранних этапах патологии могут беспрепятственно размножаться и продуцировать большое число факторов агрессии, способствующие повреждению клеток человеческого организма, инициации воспалительных реакций и угнетению функции иммунной и ретикулоэндотелиальной систем [124,108,103,143].

Некоторые штаммы стрептококка группы А во многом количестве вырабатывают суперантигены (Spe) - SpeA, SpeC, SpeH, SpeI, SpeK, SpeL, SpeM, SSA, SpeG, SpeJ и SmeZ. Подавляющее количество суперантигенов стрептококка группы А связываются с бактериофагами, кроме таких штаммов, как speG, speJ и smeZ, кодировка которых осуществляется хромосомными генами [16,32,121,148,119]. Тем не менее, они могут отсутствовать, особенно speJ, который может существовать в локусе, связанном с подвижным генетическим элементом.

Суперантигены - это внеклеточные белковые токсины, для них характерна пирогенность, митогенность, способность повышать восприимчивость макроорганизма к токсическому шоку, а также подавляют выработку иммуноглобулинов [121,129,122,75,132,149].

Повышение концентрации свободных радикалов в организме и связанная с ним активация окислительного стресса могут вызывать необратимые изменения

клеточных структур и в последующем гибель клеток. Так идентично уровню ПОЛ снижается активность системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [68,80,69,84,59].

Также в более тяжёлых случаях возможно развитие гемодинамических расстройств, геморрагического синдрома, вплоть до кровоизлияния в кору надпочечников, отека головного мозга, дистрофических изменений в миокарде, вегетативных нарушений вплоть до симпатикопареза.

В научной литературе имеются данные о нарушении ПОЛ при многих инфекционных заболеваниях [68,59,93,100,102,64], но остаётся мало изученным значение ПОЛ и участие факторов антиоксидантной защиты в ходе развития инфекционного процесса у детей при скарлатине.

Единичные работы [91] были посвящены изучению данной темы. Так, в работе Утенковой Е.О. (1996) были отмечены данные об активации процессов липопероксидации и истощении системы АОЗ у больных со скарлатиной в зависимости от тяжести заболевания.

Изменения в иммунной системе при скарлатине проявляются снижением числа лимфоцитов в результате перемещения иммунокомпетентных клеток в ткани лимфоидной системы.

В динамике адаптивного иммунного ответа, кроме антител как эффекторных молекул и цитотоксических Т-лимфоцитов в элиминацию антигенов, вовлекаются клеточные и гуморальные системы врожденного иммунитета [14,15,70,77,79].

Научных работ, посвященных изучению клеточного и гуморального иммунитета при скарлатине у детей, не достаточно.

По данным ряда авторов [31,33,41], иммунологическая перестройка при скарлатине характеризовалась кооперацией Т- и В-лимфоцитов и лимфопенией. При исследовании состояния клеточного иммунитета у больных со скарлатиной было выявлено угнетение Т-клеточного звена. При изучении содержания иммуноглобулинов обнаружены существенные изменения. Так, при скарлатине у больных дошкольного возраста независимо от формы тяжести и периода болезни

был выявлен высокий уровень иммуноглобулина А, особенно при неблагоприятном течении болезни. Концентрация иммуноглобулина М в крови повышалась в остром периоде болезни, при этом содержание Ig М оказалось достоверно повышенным лишь у детей раннего возраста. У детей других возрастных групп заметных изменений уровня Ig М не было установлено. Содержание Ig G в крови повышалось в период клинического выздоровления. При этом наибольшее увеличение содержания Ig G было отмечено при негладком течении скарлатины.

Исходя из клинико-иммунологического сопоставления, проведённого данными авторами, можно судить о том, что развитие Т- и В- лимфопении при скарлатине у детей связано, преимущественно, с миграцией иммунокомпетентных клеток в лимфоидную ткань.

По данным Пустынникова С.В. (2008) при изучении состояния клеточного иммунитета у детей раннего возраста в остром периоде болезни было отмечено развитие супрессии Т-клеточного звена. Изменение в гуморальном иммунном ответе при скарлатине в данной возрастной группе проявлялось повышением содержания Ig М, при нормальных показателях Ig А и Ig G. У детей старшего возраста в остром периоде болезни регистрировались СДЗ, СД8- лимфопения, а также высокие показатели Ig М в крови.

По проведённым исследованиям Леванович В.В., Тимченко В.Н. и ряда авторов (2015), при изучении иммунного статуса у больных скарлатиной установлено, что у детей дошкольного и школьного возраста наблюдалось снижение в сыворотке крови Т-лимфоцитов, независимо от периода и тяжести болезни. Наиболее существенные изменения были выявлены в отношении абсолютного содержания Т-лимфоцитов в сыворотке крови.

При анализе гуморального иммунного ответа было установлено, что концентрация Ig А у больных со скарлатиной как при легкой форме, так и при среднетяжелой была высокой на протяжении всего периода болезни. Концентрация Ig М в сыворотке крови у детей также была увеличена в течение всего периода болезни, но наиболее существенные изменения были отмечены при

среднетяжелой форме болезни. Содержание Ig G в сыворотке крови у больных скарлатиной в зависимости от тяжести болезни также повышалось в период клинического выздоровления.

Таким образом, можно судить о течении болезни в зависимости от баланса двух форм иммунного ответа - клеточного и гуморального, дополняющих друг друга в ходе иммуногенеза. Несмотря на то, что в настоящее время достигнуты огромные успехи в клинической иммунологии, значение механизмов иммунного ответа в патогенезе болезни оценено недостаточно.

Нарушения иммунного ответа любого из этих механизмов влекут за собой недостаточность эффекторных функций макрофагов и неполноценность иммунной системы в целом. Установленная вариабельность механизмов иммунной защиты при скарлатине у детей свидетельствует о необходимости проведения иммунокоррекции.

1.3. Лечение скарлатины у детей

На современном этапе развития медицины сохраняется опасность возникновения у больных скарлатиной таких аллергических и иммунокомплексных осложнений, как миокардит, ревматизм, синовит, гломерулонефрит. Основной причиной возникновения таких осложнений является отсутствие этиотропной терапии или несвоевременно и неправильно проводимое лечение [47,50,52,81,147].

Основными лечебными мероприятиями при скарлатине являются - постельный режим, диета, этиотропная и патогенетическая терапия.

Бета-лактамы являются предпочтительными препаратами для лечения скарлатины, благодаря их высокой клинической эффективности, безопасности у детей и низкой стоимости [88,72,67,151,111,109].

Применение пенициллина в практике привело к стойкому снижению частоты септических осложнений, значительному снижению летальности, и более легкому течению болезни.

Пенициллин, по-видимому, клинически превосходит цефалоспорины и макролиды при лечении скарлатины. Его низкая стоимость также подтверждает его выбор в качестве первого ряда лечения. Van Driel M. L. со соавт. (2016г) сообщили, что макролиды, такие как азитромицин, вызывают более сильные побочные эффекты, чем пенициллин.

В настоящее время, в связи с бесконтрольным и широким назначением антибиотиков, в том числе и макролидов, резистентность микроорганизмов к макролидам растёт, так как препараты этой группы имеют длительный период полураспада и широкое спектральное антибактериальное действие [151,145, 139,136,133,113].

Цефалоспорины могут использоваться у пациентов с аллергией на антибиотики из ряда пенициллина в анамнезе [120].

По данным многих авторов, применение тетрациклинов, сульфаниламидов, ко-тримоксазола, хлорамфеникола в терапии скарлатины не рекомендуется из-за высокой частоты резистентности СГА к данным препаратам [151,108,143,156,115].

Как выше было отмечено, характер выявленных иммунных сдвигов при скарлатине определяет целесообразность применения иммуномодуляторов в составе комплексной терапии.

Ранее для иммунокоррекции скарлатины были использованы тонзилгон, имудон [46], ликолипид [76] и другие иммуномодуляторы.

В настоящее время, по мнению многих учёных и врачей, наиболее перспективными иммунокорректорами являются препараты мурамилдипептидного ряда [76,98,20,43].

Самым высокоэффективным препаратом из ряда мурамилдипептида является ликолипид, созданный совместными трудами ученых России и Великобритании. Ликолипид – синтезированный аналог активного фрагмента бактериальных клеточных стенок – глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП). ГМДП представляет собой N-глюкозаминил-(1–4)-N-ацетилмурамил-D-изоглутамин.

Основная мишень ГМДП в организме – это клетки моноцитарно-макрофагального ряда, он стимулирует активность практически всех функций клеток этой системы: фагоцитоз, цитотоксическую активность макрофагов, естественных киллеров, клеточный и гуморальный иммунный ответ [22,106,43,63,55,57,63].

Ликопид обладает следующими действиями:

- антиинфекционным;
- противовоспалительным;
- репарационным;
- лейкопоэтическим;
- детоксицирующим;
- гепатопротекторным;
- противоопухолевым (в эксперименте).

Для ликопида характерны свойства иммунокорректора: не влияет на исходно нормальные показатели, а измененные доводит до уровня нормальных значений [76,55,106,98], что чрезвычайно важно в педиатрической практике.

Также следует подчеркнуть, что влияние ликопида на образование внеклеточных активных форм кислорода нейтрофилами сходно по действию с полиоксидонием, что указывает на то, что ликопид также обладает антиоксидантным свойством. Ликопид не обладает тератогенным действием, не вызывает хромосомных aberrаций, генных и геномных мутаций.

Испытания препарата в практике показали его высокую терапевтическую эффективность, хорошую переносимость препарата (в связи с высокой степенью чистоты препарата) и удобную для приёма внутрь – таблетированную форму, что позволяет широко применять ликопид в комплексной терапии.

Следует подчеркнуть, что активация процессов липопероксидации на фоне истощения АОЗ является одним из неспецифических механизмов патогенеза развития болезни, что также требует проведения адекватной терапии.

Всё выше перечисленное определяет целесообразность изучения при данном заболевании клинической эффективности препарата ликопид, оказывающей иммуномодулирующее и антиоксидантное действие.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика обследованных детей

Исследование проводилось среди 158 больных детей скарлатиной, проходивших стационарное лечение в детских инфекционных отделениях ГМЦ г. Душанбе за период 2017-2019 гг.

Диагноз устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, клинической картины и лабораторных методов исследования – бактериологического посева мазков из зева на группу стрептококков.

Среди всех 158 больных скарлатиной детей в возрасте от 1 до 3 лет было 32 (20,2%) ребенка, в возрасте от 3 до 7 лет – 91 (57,6%) ребёнок, в возрастную группу 7- 15 лет вошли 35 (22,2%) детей.

Пациентов с лёгкой формой было 16 (10,1%), среднетяжёлой формой – 108 (68,4%) и тяжёлой формой – 34 (21,5%).

По нашим данным, лёгкая форма патологии отмечена у 18,75% детей раннего возраста и 11% детей дошкольного возраста, а в группе пациентов школьного возраста чаще отмечались случаи среднетяжёлой формы скарлатины (60% наблюдений) и тяжёлой формы патологии (40% наблюдений).

Стоит подчеркнуть, что удельный вес тяжёлых форм патологии у детей школьного возраста (40%) была достоверно выше, чем у детей раннего и дошкольного возрастов (9,4% и 18,7% соответственно, $p < 0,05$).

Критериями оценки тяжести болезни при скарлатине являлись:

- выраженность симптомов интоксикации;
- выраженность местного воспалительного процесса в ротоглотке;
- наличие осложнений и сопутствующих заболеваний.

Сроки поступления больных скарлатиной в стационар представлены в таблице 2.1.

Как видно из таблицы 2.1, 88 (55,7%) пациентов поступили в клинику в первые трое суток от начала заболевания, 63 (39,9%) детей поступили на 4-6 суток от начала заболевания, в 4,4% случаев дети поступили на 7-10 сутки.

Таблица 2.1. - Сроки поступления больных в стационар

Показатель	Сроки поступления больных, дней (n=158)		
	1-3	4-6	7-10
n	88	63	7
%	55,7%	39,9%	4,4%

Частота сопутствующих заболеваний и микст инфекций при скарлатине представлена в таблице 2.2.

Сопутствующие заболевания выявлены у 30 детей (18,9%) со скарлатиной. Микст-инфекция при скарлатине имела место у одного больного (0,63%).

Таблица 2.2. - Частота сопутствующих заболеваний и микст-инфекций у больных скарлатиной

Сопутствующие заболевания							Микст-инфекции
	Анемии дефицитного генеза	Гипотрофия	Гидроцефалия	Болезнь Дауна	Бронхит в стадии обострения	Гельминтозы	Эпидемический паротит
N=30	11	1	1	1	2	14	1
%	6,9%	0,63%	0,63%	0,63%	1,2%	8,8%	0,63%

2.2 Методы исследования

1. Клинические методы исследования. Во всех случаях больным скарлатиной детям выполнялись общеклинические исследования, включавшее общее исследование крови, общее исследование мочи, общее исследование кала, биохимическое исследование крови по мере необходимости, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, электрокардиография.

2. Диагностика скарлатины. Для верификации диагноза у пациентов забирали мазок из ротоглотки в утреннее время натощак. Полученный материал размещали на агар, куда дополнительно добавляли 5% дефибринированную кровь. С целью получения кровяного агара (КА) также применялся агар Коламбия (Columbia agar).

Способ посева. Полученный при взятии мазка материал размещался на 1/6 поверхности агара, после чего с использованием петли выполнялся посев штрихом в области четырех условных квадрантов с выполнением глубоких проколов в различных местах без предварительного прожигания петли. Затем чашки инкубировали в атмосфере с 5-7% содержанием CO₂. Оптимальная температура инкубации – 35-37°C.

Определение *S. pyogenes* выполнялось по следующим критериям:

- морфологический характер роста культуры;
- фенотипические особенности.

Морфологическая характеристика. Идентификация возбудителя заболевания начиналась с анализа гемолитической реакции. Для пиогенного стрептококка характерным является наличие бета-гемолиза – участка полного просветления в диаметре 2–3 мм от области колонии. Развитие гемолиза происходит вследствие влияния стрептолизина O и S. Стоит отметить, что именно стрептолизин O влияет на организацию и размеры участков бета-гемолиза вокруг колоний.

При наличии пиогенного стрептококка формируются 3 вида колоний:

- матовые колонии представляют собой круглые образования с серовато-белой окраской размерами 1-2 мм, центральная часть которых несколько приподнимается над поверхностью;
- слизистые колонии представляют собой образования правильной округлой формы, имеют блестящий оттенок, что делает их схожими с капельками росы, размеры колоний в среднем составляют 2-2,5 мм. Образование данных колоний наблюдается при наличии штаммов пиогенного стрептококка, которые синтезируют повышенное число гиалуроновой

кислоты;

- гладкие колонии представляют собой малых размеров (до 1 мм) образования сферической формы, с четкими краями; поверхность таких колоний имеет блестящий и влажный характер.

Фенотипические способы исследования. Для дальнейшего определения пиогенного стрептококка выполнялись фенотипические исследования: проводилась каталазная реакция, с помощью которой оценивалась резистентность к бацитрацину. Для пиогенного стрептококка характерным является позитивный PYR-тест и отсутствие резистентности к бацитрацину.

3. Иммунологические исследования

Исследование основных показателей состояния иммунной системы у наблюдаемых нами детей выполнялось в лаборатории «ДИАМЕД», которая получила специальный сертификат RIQAS Certificate, подтверждающий об участии в ежемесячной программе иммунопроблемы January -December 2017. Было проведено комплексное исследование состояния клеточного и гуморального иммунитета у 88 больных детей. Эти исследования проводились на момент госпитализации ребенка, то есть в острой фазе патологии, а также в фазе реконвалесценции.

Для проведения данного исследования в утреннее время натощак выполнялся забор крови у ребенка из локтевой вены объемом до 3-5 мл, для чего использовались специальные вакуумные пробирки с EDTA. Исследование общего числа лейкоцитарных и лимфоцитарных клеток выполнялось с помощью гемоанализатора BC -5800 mindray.

Исследование общего числа лимфоцитарных клеток и их основных комплексов выполнялось с использованием специального набора моноклональных антител:

1. CD 3 – диагностический биомаркер зрелых лимфоцитарных клеток;
2. CD 4 – диагностический биомаркер клеток хелперов;
3. CD 8 - диагностический биомаркер цитотоксических лимфоцитарных клеток;

4. CD 16 - диагностический биомаркер естественных клеток киллеров;
5. CD 20 - В-лимфоциты;
6. CD 32 - фагоциты;
7. CD 25 - рецептор интерлейкина 2;
8. CD 71 - рецептор трансферрина;
9. CD 95 –рецептор апоптоза, укомплектованного иммуноферментными конъюгатами вторичных антител для учета результатов методом световой микроскопии, производства научно-производственного центра Мед Био Спектр г. Москва.

Лимфоциты выделяли из крови с EDTA центрифугированием на растворе Феколл-Верографина, после чего они размещались в лунках специального 96-луночного планшета добавлением к ним по 50 мкл исследуемого моноклонального антитела. Затем планшет помещался в холодильный шкаф на 10-14 часов. Вносили в лунки по 50 мкл 1% глутаральдегида на изотоническом растворе хлорида натрия. Через 20 минут содержимое лунок удаляли путем встряхивания. После промывания к осадку добавляли краску С.И. Дозморова и С.И. Задорожного. С помощью покровных стекол готовили препарат «раздавленная капля». В световом микроскопе подсчитывали количество антигенпозитивных клеток как % клеток при просмотривании 200 лимфоцитов. Принцип метода заключался в совокупности антигенов, экспрессированных на клеточной мембране, позволяющий определить иммунофенотип клетки. Для многих этапов дифференцировки форменных элементов крови в различных стадиях их созревания имеются характерные комбинации поверхностных биомаркеров, классификация которых имеет универсальный характер в пределах дифференцировочного кластера (CD-маркеры).

Определение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови проводилось методом турбидиметрии на биохимическом анализаторе Cobas Intedra 400 plus, при использовании реагентов фирмы РОШ Германия.

Tina-guantimmunoglobulinG (Turbidimetric) – иммуноглобулин G.

Tina- guant immunoglobulin A (Turbidimetric) – иммуноглобулин A.

Tina- guant immunoglobulin M (Turbidimetric) – иммуноглобулин М.

Подсчет результатов проводился по программе Integra 400 Plus. Использовали программу – Quant Assay от производителя Biosan, Латвия.

4. Исследование показателей продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ)

Исследование показателей ПОЛ и АОЗ проводилось на базе кафедры биохимии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», под руководством профессора кафедры Сабуровой А.М. С целью изучения особенностей ПОЛ и активности АОЗ в зависимости от тяжести и периода болезни обследовано 30 больных детей. Для определения показателей ПОЛ и АОЗ в качестве материала для исследования использовалась сыворотка крови. В сыворотке крови исследовали следующие параметры: содержание малонового диальдегида (МДА), активность супероксиддисмутазы (СОД), а также содержание аскорбиновой кислоты. Уровень МДА в сывороточной крови исследовали способом И.Д. Стальной, Г.Г. Гаришвили (1977) с использованием тиобарбитуровой кислоты.

Показатели супероксиддисмутазы в сывороточной крови изучались по способу Beauchamp C., Fridovich J. (1971) с некоторой модификацией. При оценке активности супероксиддисмутазы заготавливались два варианта реакционных смесей. В опытном варианте использовался фосфатный буферный раствор (60 мМ KH_2PO_4 – Na_2HPO_4 , pH 7,5), 13 мМ метионина, 63 мкМ нитросинего тетразолия, супернатант, 4 мкМ рибофлавина. В контрольном варианте супернатант замещался буферным раствором в том же объеме. Оба варианта помещали в специальный инкубатор, где устанавливалась температура 22°C и использовалось ультрафиолетовое освещение 100 мкмоль/(м²*с), время экспозиции составляло 30 минут. После инкубирования проводилось определение оптической плотности исследуемого раствора при $\lambda=560$ нм на спектрофотометрическом оборудовании, с проведением сравнения реакции в смеси, куда не размещался растительный образец и не использовалось воздействие УФО. Единицей измерения активности супероксиддисмутазы служил уровень 50% ингибирования окрашивания раствора.

Для определения концентрации аскорбиновой кислоты к 1мл сыворотки крови медленно приливали 2,5 мл 20% трихлоруксусной кислоты встряхивали пробу, потом добавляли 2,5мл дистилляционную воду, белки при этом осаждались. Через 30 минут центрифугировали в течение пяти минут при 3000 оборотов в минуту. Надосадочную жидкость сливали в пробирку Хачедорна и титровали 0,0005N раствором 2,6 ДХФН до слабо-розовой окраски, не исчезающий в течение 30 секунд. Подсчет проводили по формуле $X = K \times A \times 0,088 \times 100 / 2$.

Все использованные нами методические приёмы и объём проведённых исследований представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. - Методы и объем исследований

Направление исследования	Методы исследования	Объем работ
Клинико-лабораторные исследования.	➤ Комплексное клиническое обследование больных в динамике болезни. ➤ Мониторинг клинико-лабораторных и инструментальных (рентгенография, ЭКГ) показателей. ➤ Оценка клинико-иммунологической эффективности иммуномодулятора «Ликопид» в лечении скарлатины.	158 больных 158/316 чел/проб 45/90 чел/проб
Бактериологическая диагностика скарлатины	➤ Выявление возбудителя бактериологическим методом.	158 больных
Исследования клеточного и гуморального иммунитета;	➤ Определение содержания в периферической крови Т-лимф. (CD3+) и их субпопуляций - CD4+, CD8+, CD95+, В-лимф. – с помощью коммерческих наборов и моноклональных антител производства научно-производственного центра Мед Био Спектр г. Москва ➤ Количество IgA, IgM, IgG, в сыворотке крови проводилось на биохимическом анализаторе Cobas Intendra 400 plus. При использовании реагентов фирмы РОШ Германия;	88/176 чел/проб 88/176 чел/проб

Продолжение таблицы 2.3.

Состояние ПОЛ и АОЗ	➤ Определение показателей ПОЛ и АОЗ (концентрация малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, аскорбиновой кислоты в сыворотке крови больных детей)	30/60 чел/проб
Статистические исследования	➤ Программа «Statistica 10.0» (StatSoftInc., США)	158 чел.

5. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с использованием пакета статистических программ «Statistica 10.0» (StatSoftInc., США). Нормальность распределения в выборках оценивалась по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные показатели описывали в виде среднего значения (M) и его ошибки (m), а также в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25–75 процентиля). При парном сравнении количественных независимых групп использовался U -критерий Манна-Уитни, при множественный сравнения использовался H -критерий Краскела-Уоллиса. Для определения статистической значимости между группами по качественным признакам использовался критерий χ^2 , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера, при сравнении нескольких групп по качественным величинам использовался Q -критерий Кохрена.

Для оценки корреляционной связи между порядковыми признаками использовался метод тау Кендалла, при этом уровень коэффициента корреляции ниже 0,25 по модулю свидетельствовал о наличии слабой связи, при уровне коэффициента корреляции в пределах 0,25-0,75 говорили о наличии умеренной связи, при уровне данного коэффициента свыше 0,75 говорили о наличии сильной связи. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.3 Принципы лечения

Лечение больных проводили по общепринятой схеме, согласно протоколу лечения детских инфекционных заболеваний.

Всем больным в независимо от тяжести болезни была проведена антибиотикотерапия. При скарлатине, по-прежнему, препаратом выбора остаётся пенициллин. Бензилпенициллин натриевую соль в/м назначали в дозе 100-150 тыс. ед/кг/сутки, а при тяжелых формах заболевания дозировку пенициллина повышали до 500 тыс. ед/кг/сут и выше по 4-6 раз в течение 24 часов в течение от 7 до 10-14 дней. Цефалоспорины назначили больным детям с аллергией на антибиотики из ряда пенициллина в анамнезе.

Так как одной из основных поставленных перед нами задач является оптимизация лечения больных скарлатиной и соответственно сокращение периода реконвалесценции, разрешение иммунных расстройств, профилактика развития осложнений и снижение их частоты, в схему используемого традиционного лечения был включен иммуномодуляторный препарат «Ликопид» (РФ). Нами проводился сравнительный анализ результатов применения иммуностропного лечения со стандартным способом терапии.

Одним из перспективных подходов в разработке эффективных и безопасных программ лечения заболеваний является введение в базисную терапию детей иммуномодуляторов направленного действия. В этой связи интерес представляет глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) лекарственная форма препарата Ликопид, минимальный повторяющийся биологически активный элемент пептидогликана стенки бактериальных клеток, избирательный агонист NOD2-рецепторов, экспрессированных клетками врожденного иммунитета, стимуляция которых повышает их функциональную активность и опосредованно усиливает адаптивный иммунитет.

В зависимости от характера проводимой терапии исследуемые нами пациенты были распределены на две большие группы. Результаты сочетанного применения иммунотерапии и химиотерапии изучались среди детей со

среднетяжелой и тяжелой стадиями заболевания, возраст которых, в основном, варьировал от 2 до 14 лет.

В первую группу (основную) были включены 45 пациентов со стадиями скарлатины средней тяжести и тяжёлой, в лечении которых использовался иммуномодуляторный препарат «Ликопид» (РФ)». Данный препарат применялся у детей в возрасте от 2 до 14 лет перорально в дозировке по 1 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней.

Во 2-ю группу (контрольную) включены 33 пациента со стадиями заболевания средней тяжести и тяжёлой, лечение которых ограничивалось только базисными методами.

Наблюдаемые дети в обеих группах были сопоставимыми между собой по возрасту и тяжести патологии.

Исследование результатов терапии пациентов со скарлатиной выполнялось с изучением следующих параметров: длительность проявлений интоксикационного синдрома, период ликвидации сыпи, длительность ангины, частота возникновения осложнений. Для сравнительной оценки эффективности комплексной иммунохимиотерапии и базисной терапии были изучены следующие параметры: показатели клеточного и гуморального иммунитета, а также продуктов ПОЛ. Эти исследования проводились при поступлении больных в стационар – в остром периоде болезни и в период реконвалесценции.

Глава 3. Клиническая характеристика скарлатины у детей

Как было отмечено ранее, под нашим наблюдением находилось 158 больных детей со скарлатиной, находившихся на стационарном лечении в детских инфекционных отделениях ГМЦ г. Душанбе за период 2017-2019 гг.

Распределение больных скарлатиной по возрастным группам в зависимости от тяжести болезни представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1. - Распределение больных скарлатиной по возрастным группам и формам тяжести

Форма тяжести болезни	Количество больных	Возраст (лет)		
		От 1 до 3	От 3 до 7	От 7 до 15
Лёгкая форма	16 (10,1%)	6 (18,75%)	10 (11%)	-
Среднетяжёлая форма	108 (68,4%)	23 (71,9%)	64 (70,3%)	21 (60%)
Тяжёлая форма	34(21,5%)	3(9,4%)	17 (18,7%)	14 (40%)*
Всего	158 (100%)	32 (100%)	91 (100%)	35 (100%)

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе детей до 3 лет; p_2 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе детей от 3 до 7 лет.

Как видно из данной таблицы, пациентов с лёгкой формой патологии было 16 (10,1%), со среднетяжёлой формой патологии было 108 (68,4%) пациентов, а с тяжёлой формой патологии было 34 (21,5%) пациента. Было установлено, что лёгкая форма патологии отмечена у 18,75% детей раннего возраста и 11% детей дошкольного возраста, а в группе пациентов школьного возраста чаще отмечались случаи среднетяжёлой формы скарлатины (60% наблюдений) и тяжёлой формы патологии (40% наблюдений).

Стоит подчеркнуть, что удельный вес тяжёлых форм патологии у детей школьного возраста (40%) была достоверно выше, чем у детей раннего и дошкольного возрастов (9,4% и 18,7% соответственно, $p < 0,05$).

Более наглядно эти данные представлены на рисунке 3.1.

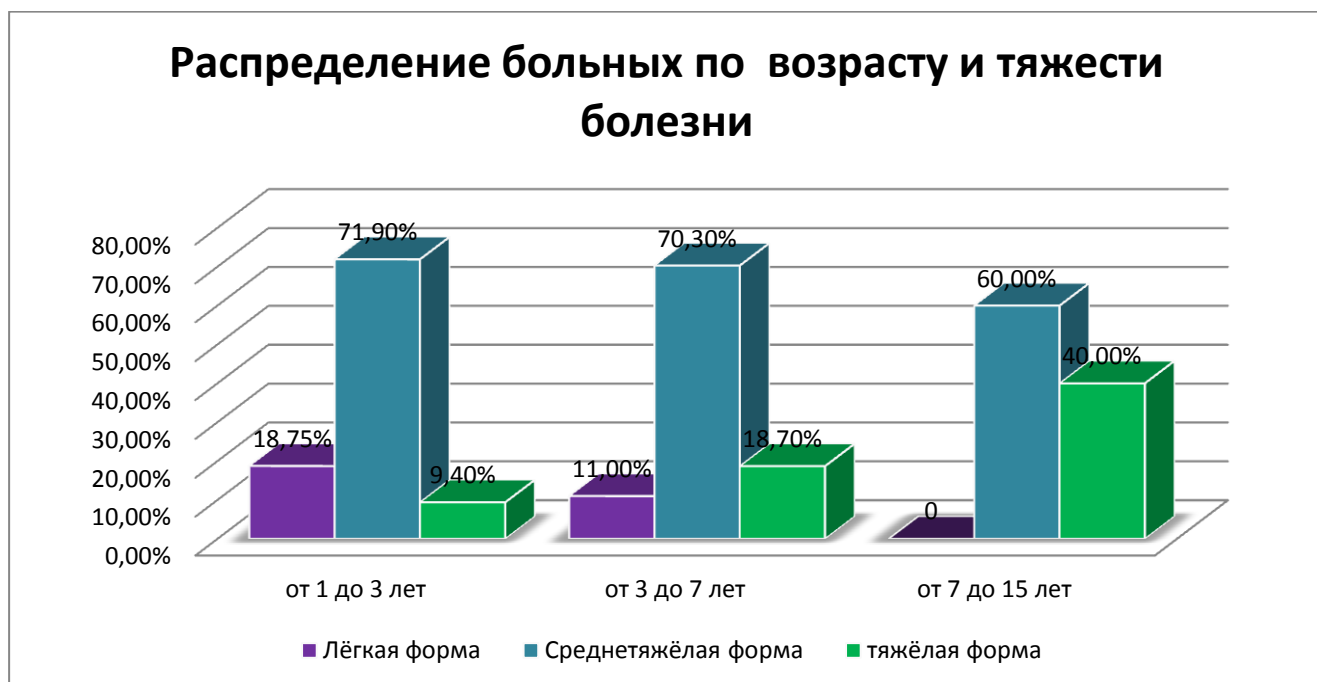


Рисунок 3.1. - Распределение больных по возрастной структуре и тяжести болезни

Во всех случаях заболевание имело острое начало, максимальная выраженность клинических проявлений отмечалась уже в 1-2 сутки болезни. Начальный период болезни анамнестически был установлен у большинства больных и в среднем его длительность составила от несколько часов до двух дней. Основными симптомами начального периода болезни были лихорадка, интоксикационный синдром и острый тонзиллит.

Температурные реакции, отмечавшиеся при различных формах тяжести скарлатины, представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. - Характер температурных реакций при скарлатине у детей

Форма тяжести	Характер подъёма температуры			Длительность лихорадочного периода, (дни)			
	37-38°C	38-39°C	39-40°C	3-5	6-7	8-10	>11
	Количество больных (абс, %)						
Лёгкая (n=16)	16 (100,0%)	-	-	16 (100,0%)	-	-	-
Среднетяжёлая (n=108)	9 (8,3%)	95 (88,0%)	4 (3,7%)	76 (70,4%)	25 (23,1%)	7 (6,5%)	-

Продолжение таблицы 3.2.

Тяжёлая (n=34)	-	24 (70,6%)*	10 (29,4%)*	7 (20,6%)*	14 (41,2%)	8 (23,5%)	5 (14,7%)
-------------------	---	----------------	----------------	---------------	---------------	--------------	--------------

Примечание: * $p<0,05$ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при среднетяжёлой форме (по критерию χ^2); ** $p<0,001$ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при среднетяжёлой форме (по точному критерию Фишера)

Заболевание протекало на фоне субфебрильной температуры тела у 25 (15,8%) больных, фебрильной у 119 (74,4%) детей, пиретической у 14 (10,6%) больных (таблица 5).

При среднетяжёлой форме болезни превалировал фебрильный подъём температуры тела (88%), субфебрильная лихорадка была отмечена у 8,3% детей, а пиретическая у 3,7% обследованных больных. Продолжительность лихорадочного периода в среднем составила $4,8 \pm 0,81$ дней.

При тяжёлой форме болезни у большинства больных (70,6%) была отмечена фебрильная лихорадка, пиретическая лихорадка у 29,4% больных детей. Температурные реакции при тяжёлой форме болезни в среднем держались до $6,0 \pm 0,69$ дней.

Основные клинические симптомы скарлатины и их продолжительность в зависимости от тяжести представлены в таблицах 3.3. и 3.4.

Таблица 3.3. - Клинические проявления скарлатины в разгар болезни в зависимости от тяжести заболевания

Симптом	Легкая форма (n=16)	Среднетяжёлая форма(n=108)	Тяжёлая форма(n=34)
	Количество больных (абс, %)		
Повышение температуры	16 (100,0%)	108 (100,0%)	34 (100,0%)
Слабость	5 (31,2%)	85 (78,7%) $p_1<0,001$	34 (100,0%)
Нарушение сна	-	52 (48,1%)	28 (82,4%) $p_2<0,001$
Тошнота	7 (43,7%)	82 (76%) $p_1<0,05$	30 (88,2%) $p_1<0,01^{##}$ $p_2>0,05$
Рвота	5 (31,2%)	78 (72,2%) $p_1<0,001$	32 (94,1%) $p_1<0,001^*$; $p_2<0,05$
Нарушение аппетита	7 (43,7%)	80 (74%) $p_1<0,05$	34 (100,0%)
Боли в конечностях	-	13 (12%)	17 (50%) $p_2<0,01$
Головные боли	8 (50%)	91 (84,3%) $p_1<0,05^{\#}$	32 (94,1%) $p_1<0,05^{\#}$, $p_2>0,05$

Продолжение таблицы 3.3.

Судороги	-	-	3 (8,8%)
Нарушение сознание	-	-	5 (14,7%)
Беспокойство	-	13 (12%)	15 (44,1%) $p_2 < 0,05^{\#}$
Мелкоточечная сыпь с типичной локализацией	16 (100,0%)	108 (100,0%)	34 (100%)
На фоне гиперемии	8 (50%)	108 (100,0%)	34 (100%)
Симптом Филатова	9 (56,25%)	99 (91,6%) $p_1 < 0,05$	32 (94,1%) $p_1 < 0,05^{\#}$ $p_2 > 0,05$
Симптом Пастиа	-	33 (30,6%)	19 (55,9%) $p_2 < 0,05^{\#}$
зуд кожи	9 (56,25%)	91 (84,3%) $p_1 < 0,05^{\#}$	30 (88,2%) $p_1 < 0,05^{\#}$ $p_2 > 0,05$
Боли в горле	5 (31,2%)	98 (90,7%) $p_1 < 0,01$	32 (94,1%) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Ангина	16 (100,0%)	108 (100,0%)	34 (100,0%)
Увеличение лимфатических узлов	6 (37,5%)	88 (81,5%) $p_1 < 0,05$	30 (88,2%) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Появление шелушение кожи	7 (43,7%)	76 (70,4%) $p_1 < 0,05$	30 (88,2%) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Симпатикус-фаза	16 (100,0%)	108 (100,0%)	34 (100,0%)
Увеличение печени	-	12 (11,1%)	11 (32,4%) $p_2 < 0,01$
Диарея	-	-	14 (41,2%)
Боли в животе	-	10 (9,3%)	21 (61,7%) $p_2 < 0,05$
Обложенность языка	9 (56,25%)	85 (78,7%) $p_1 < 0,05$	31 (91,2%) $p_1 < 0,05$; $p_2 > 0,05$
Малиновый язык	9 (56,25%)	85 (78,7%) $p_1 < 0,05$	31 (91,2%) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Систолический шум	-	10 (9,3%)	8 (23,5%) $p_2 < 0,05^{\#}$
Кашель	-	2 (1,9%)	7 (20,6%) $p_2 < 0,05^{\#}$
Сухие и влажные хрипы	-	2 (1,9%)	6 (17,6%) $p_2 < 0,05^*$
Боли в пояснице	-	2 (1,9%)	2 (5,7%) $p_2 > 0,05$
Нарушение мочеиспускания	-	2 (1,9%)	2 (5,7%) $p_2 > 0,05^*$
Боли и отёки в суставах	-	3 (2,8%)	4 (11,8%) $p_2 > 0,05^*$

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при лёгкой форме тяжести; p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при среднетяжёлой форме (по критерию χ^2 , $^{\#}$ - с поправкой Йетса, * - по точному критерию Фишера)

Наличие высыпаний отмечалось у всех пациентов, при этом морфологически сыпь имела мелкоточечный характер, была необильной, в половине случаев наблюдалась их гиперемия, в других случаях на фоне нормальной кожи в характерных для скарлатины участках расположения, главным образом, в области сгибов верхних и нижних конечностей, боковых отделах туловища, в области живота, поясничных зон, на задне-внутренних поверхностях нижних конечностей, а также в области естественных складок. Бледность в области носогубного промежутка (симптом Филатова) наблюдалась у 56,25% больных детей. У более половины больных высыпания сопровождались зудом кожи.

В 56,25% случаях у пациентов отмечались типичные изменения на поверхности языка – в первые 24 часа заболевания наблюдалось наличие интенсивного белого налета, который, как правило, исчезал на 2-4 сутки заболевания, и к 5 суткам наблюдался так называемый «малиновый язык».

Таблица 3.4. - Продолжительность клинических проявлений у больных при различных формах тяжести заболевания

Симптом	Легкая форма (n=16)	Среднетяжелая форма(n=108)	Тяжелая форма(n=34)
	Количество дней ($M \pm m$; Me(25q-75q))		
Лихорадка	2,7 $\pm$ 0,2 3,0(2,0-4,0)	4,8 $\pm$ 0,81 5,0(4,0-6,0) $p_1 < 0,001$	6,0 $\pm$ 0,69 6,0(5,0-7,0) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Слабость	2,4 $\pm$ 0,1 2,0(1,0-3,0)	6,4 $\pm$ 0,2 6,0(5,0-7,0) $p_1 < 0,001$	8,9 $\pm$ 0,4 9,0(8,0-10,0) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Нарушение сна	-	4,4 $\pm$ 0,2 4,0(3,0-5,0)	5,6 $\pm$ 0,6 5,0(5,0-8,0) $p_2 < 0,001$
Беспокойство	-	2,5 $\pm$ 0,3 2,0(2,0-3,0)	3,8 $\pm$ 0,3 4,0(3,0-5,0) $p_2 > 0,05$
Тошнота	1,6 $\pm$ 0,2 1,0(1,0-2,0)	4,5 $\pm$ 0,1 4,5(4,0-5,0) $p_1 < 0,001$	5,7 $\pm$ 0,5 6,0(5,0-7,0) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Рвота	1,2 $\pm$ 0,1 1,0(1,0-1,0)	1,9 $\pm$ 0,3 2,0(1,0-3,0) $p_1 < 0,05$	3,5 $\pm$ 0,2 3,5(3,0-4,0) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Продолжение таблицы 3.4.

Нарушение аппетита	1,7±0,3 1,0(1,0-2,5)	5,3±0,1 5,0(4,0-6,0) p ₁ <0,001	7,1±0,4 7,0(6,0-8,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Боли в конечностях	-	4,5±0,1 4,5(4,0-5,0)	5,3±0,1 5,0(4,0-6,0) p ₂ >0,05
Головные боли	2,3±0,3 2,0(1,0-3,0)	5,0±0,2 5,0(4,0-6,0) p ₁ <0,001	6,6±0,6 7,0(5,0-9,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Мелкоточечная сыпь с типичной локализацией	4,1±0,2 4,0(4,0-5,0)	7,1±0,1 7,0(6,0-8,0) p ₁ <0,001	8,0±0,4 8,0(7,0-10,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
На фоне гиперемии	2,5±0,3 2,0(2,0-3,0)	5,9±0,1 6,0(5,0-7,0) p ₁ <0,001	6,9±0,4 7,0(6,0-8,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Симптом Филатова	3,8±0,3 4,0(3,0-5,0)	7,2±0,2 7,0(6,0-8,0) p ₁ <0,001	8,0±0,4 8,0(7,0-10,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
Симптом Пастиа	-	10,2±0,5 10,0(9,0-11,0)	11,3±1,0 11,0(10,0-12,0) p ₂ <0,01
зуд кожи	1,5±0,3 1,0(1,0-2,0)	6,0±0,2 6,0(5,0-8,0) p ₁ <0,001	5,3±0,4 5,0(4,0-6,0) p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Боли в горле	1,9±0,4 2,0(1,0-3,0)	3,6±0,1 3,0(3,0-4,0) p ₁ <0,001	5,8±0,4 6,0(5,0-7,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Ангина	4,0±0,2 4,0(4,0-5,0)	6,3±0,1 6,0(5,0-7,0) p ₁ <0,001	8,3±0,3 8,0(7,0-9,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Увеличение лимфатических узлов	4,5±0,2 5,0(4,0-5,0)	6,5±0,2 7,0(6,0-7,0) p ₁ <0,001	8,5±0,4 9,0(8,0-10,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Появление шелушение кожи	7,4±0,2 7,0(7,0-8,0)	9,9±0,4 10,0(10,0-10,0) p ₁ <0,001	10,3±0,6 10,0(9,0-11,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Симпатикус-фаза	4,9±0,1 5,0(5,0-5,0)	5,1±0,1 5,0(4,0-6,0) p ₁ >0,05	5,1±0,2 5,0(4,0-6,0) p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Увелечение печени	-	4,9±0,2 5,0(5,0-5,0)	5,3±0,1 5,0(4,0-6,0)
Диарея	-	-	4,8±0,7 5,0(4,0-6,0)
Боли в животе	-	3,8±0,1 4,0(3,0-5,0)	4,9±0,5 5,0(4,0-6,0) p ₂ >0,05
Обложенность языка	4,1±0,1 4,0(4,0-4,0)	3,9±0,1 4,0(4,0-4,0) p ₁ >0,05	4,0±0,1 4,0(4,0-4,0) p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Продолжение таблицы 3.4.

Малиновый язык	5,2±0,1 5,0(5,0-5,0)	4,9±0,1 5,0(5,0-5,0) $p_1 > 0,05$	5,0±0,1 5,0(5,0-5,0) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Систолический шум	-	6,4±0,2 7,0(5,0-7,0)	7,8±0,2 8,0(7,0-9,0) $p_1 < 0,001$
Кашель	-	4,1±0,2 4,0(3,0-5,0)	4,7±0,4 5,0(4,0-6,0) $p_2 > 0,05$
Сухие и влажные хрипы	-	4,5±0,1 4,5(4,0-5,0)	5,8±0,4 6,0(5,0-7,0) $p_2 < 0,001$
Боли в пояснице	-	4,3±0,1 4,0(3,0-5,0)	4,6±0,3 5,0(4,0-6,0) $p_2 > 0,05$
Нарушение мочеиспускания	-	3,7±0,5 4,0(3,0-5,0)	4,6±0,3 5,0(4,0-6,0) $p_2 > 0,05$
Боли и отёки в суставах	-	3,5±0,2 3,5(3,0-5,0)	5,8±0,4 6,0(5,0-7,90)

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при лёгкой форме тяжести; p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при среднетяжёлой форме (по U-критерию Манна-Уитни).

В первые 4,9±0,1 дней заболевания преобладала симпатикус–фаза с повышением АД (31,2%), тахикардией (50%) и белым дермографизмом у всех больных.

В дальнейшем отмечалось последовательное угасание симптомов болезни. Первыми угасали симптомы интоксикации – слабость на 2,4±0,1 день болезни, тошнота – 1,6±0,2 день, рвота – 1,2±0,1 день, нарушение аппетита – 1,7±0,3 день, головные боли – 2,3±0,3 день болезни. При лёгкой форме скарлатины сыпь держалась 4,1±0,2 дней. Воспалительные изменения в зеве сохранялись недолго: боли в горле исчезли через 1,9±0,4 дней, катаральная ангина – через 4,0±0,2 дней, увеличенные лимфатические узлы – на 4,5±0,2 день болезни невалировались (таблица 3.4).

В 43,7% случаев у пациентов на 7,4±0,2 сутки заболевания отмечалось шелушение кожных покровов в области концевых фаланг верхних и нижних конечностей, а также в области подошвы и на туловище.

При среднетяжёлой форме болезни наблюдались выраженные симптомы интоксикации и поражение ЦНС, и достоверно сохранялись более длительно – слабость до $6,4 \pm 0,2$ дней, тошнота – до $4,5 \pm 0,1$ дней, рвота – до $1,9 \pm 0,3$ дней, нарушение аппетита – до $5,3 \pm 0,1$ дней, боли в конечностях – до $4,5 \pm 0,1$ дней и головные боли – до $5,0 \pm 0,2$ дней ($p_1 < 0,001$). Нарушение сна в виде сонливости наблюдалось почти у половины обследованных детей и в среднем продолжалось до $4,4 \pm 0,2$ дней. У 12% больных наблюдалось также беспокойство.

У большинства (80,5%) больных была отмечена лакунарная ангина, катаральная ангина у 9,2% больных, а у остальных – фолликулярная ангина, боли в горле – у 90,7% больных, гипертрофия небных миндалин, пальпировались болезненные и увеличенные подчелюстные и тонзиллярные лимфатические узлы (81,5%). Воспалительные изменения в ротоглотке проходили постепенно: через $6,3 \pm 0,1$ дней миндалины полностью очищались, яркая отграниченная гиперемия слизистой оболочки ротоглотки также полностью угасала, на $6,5 \pm 0,2$ день увеличенные регионарные лимфатические узлы также подвергались обратному развитию.

При среднетяжёлой форме скарлатины появление сыпи в первый день болезни отмечалось в 92,6% случаев, а в остальных случаях – на второй и более дней болезни. Мелкоточечная сыпь с типичной локализацией на фоне гиперемии наблюдалась у всех больных. Только у двух больных наряду с мелкоточечной сыпи была отмечена милиарная сыпь. У большинства больных сыпь была обильная и сопровождалась зудом кожи у 84,3% больных. Носогубный треугольник был бледным и чистым. Кожа сухая, теплая, шероховатая. Симптом Пастиа наблюдался в естественных складках лишь у 30,6% пациентов. Стойкий белый дермографизм был положительным. Длительность периода высыпаний составила $7,1 \pm 0,1$ дней. На $9,9 \pm 0,4$ день болезни у 70,4% больных детей наблюдалось шелушение кожных покровов.

«Малиновый язык» был отмечен у 78,7% больных на $4,9 \pm 0,1$ день болезни. Боли в животе различной интенсивности отмечены у 9,3% детей. Увеличение размеров печени наблюдалось у 12 (11,1%) больных.

При среднетяжёлой форме скарлатины также в первые $5,1 \pm 0,1$ дней болезни преобладала симпатикус-фаза, в виде повышения АД (84,3%), тахикардии с громкостью сердечных тонов (85,1% наблюдений), кроме этого у всех пациентов наблюдалась бледность кожных покровов. Наличие систолического шума при аускультации в области верхушки сердца было отмечено у 10 (9,3%) пациентов. В 23,1% случаев была отмечена транзиторная лейкоцитурия и протеинурия.

При среднетяжёлой форме болезни осложнения наблюдались в 13% случаев и были следующими: лимфаденит (1,8%), миокардит (1,8%), пневмония (0,9%), кардиопатия (3,7%), стоматит (1,8%), пиелонефрит (1,8%), стрептодермия (0,9%).

Было установлено, что течение тяжелых форм патологии характеризовалось более выраженными проявлениями интоксикационного синдрома и поражением ЦНС.

Интенсивность интоксикационного синдрома и поражения ЦНС соответствовала тяжести заболевания. Так, в периода разгара патологии чаще отмечались такие проявления интоксикационного синдрома, как головные боли, появление болевых ощущений в области рук и ног, присоединялась рвота ($p_2 < 0,05$), а также нарушение сна ($p_2 < 0,001$). Стали регистрироваться такие симптомы как судороги (8,8%), нарушение сознания (14,7%) и диарея (41,2%).

Интенсивность сыпи зависела от тяжести болезни, при тяжёлой форме болезни сыпь была обильная, иногда с цианотичным оттенком, нередко геморрагическая. Симптом Филатова был положительным. Линии Пастиа в местах естественных складок достоверно чаще наблюдались у больных с тяжёлой формой болезни ($p_2 < 0,05^{\#}$). У большинства больных высыпания сопровождались зудом кожи.

Достоверно продолжительнее был период высыпания и составил $8,0 \pm 0,4$ дней ($p_1 < 0,001$). У 88,2% больных на $10,3 \pm 0,6$ день болезни наблюдалось шелушение кожи.

Местный воспалительный процесс в зеве проявлялся болями в горле (94,1%), ангиной (лакунарной и фолликулярной), регионарный лимфаденит (88,2%) был выраженным. Воспалительные изменения в ротоглотке также

подвергались обратному развитию постепенно: ангина исчезала на $8,3 \pm 0,3$ день, регионарный лимфаденит – на $8,5 \pm 0,4$ день болезни.

У 91,2% больных наблюдался «малиновый язык», также достоверно чаще наблюдались боли в животе и увеличение размеров печени ($p_2 < 0,05$; $p_2 < 0,01$).

В первой неделе болезни ($5,1 \pm 0,2$ день) преобладала симпатикус–фаза – повышение АД, тахикардия, громкость сердечных тонов и белый дермографизм. При тяжёлой форме болезни достоверно чаще выслушивался систолический шум на верхушке сердца ($p_2 < 0,05$).

Транзиторная лейкоцитурия и умеренная протеинурия, а также эритроцитурия была выявлена в 35,3% случаев.

При тяжёлой форме болезни гладкое течение отмечалось в 46,8% случаев, в остальных случаях (53,2%) – негладкое течение.

Частота встречаемости осложнений при тяжёлой форме заболевания приведена в таблице 3.5.

Таблица 3.5. - Частота встречаемости осложнений при тяжёлой форме скарлатины

Осложнение	Количество больных	Частота (%)
Токсический миокардит	2	5,9%
Кардиопатия	2	5,9%
Острая бронхопневмония	5	14,7%
Пиелонефрит	2	5,9%
Лимфаденит	2	5,9%
Стоматит	1	3%
Полиартрит	2	5,9%
Моноартрит	1	3%

У 25 пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой патологии выполнялась ЭКГ и только у 7 больных отмечались нарушения на ЭКГ. Были отмечены – синусовая тахикардия, нарушение процесса реполяризации, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Результаты анализа крови у пациентов в период разгара патологии приведены в таблице 3.6.

Таблица 3.6. - Состояние периферической крови при различных формах тяжести скарлатины ($M \pm m$)

Показатель	Лёгкая форма (n=16)	Среднетяжёлая форма (n=108)	Тяжёлая форма (n=34)	Н-критерий Краскела-Уоллиса
Гемоглобин	115,4 $\pm$ 1,3	113,6 $\pm$ 0,9	110,8 $\pm$ 2,0	>0,05
эритроциты	4,1 $\pm$ 0,1	4,0 $\pm$ 0,1	3,9 $\pm$ 0,1	>0,05
Цветной показатель.	0,9 $\pm$ 0,02	0,9 $\pm$ 0,01	0,9 $\pm$ 0,02	>0,05
тромбоциты	300,3 $\pm$ 10,5	327,3 $\pm$ 15,9	318,5 $\pm$ 37,1	>0,05
лейкоциты	8,0 $\pm$ 0,2	14,8 $\pm$ 0,5 $p_1 < 0,001$	20,8 $\pm$ 0,9 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
нейтрофилы	45,1 $\pm$ 2,3	61,1 $\pm$ 1,7 $p_1 < 0,001$	70,5 $\pm$ 2,9 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	<0,001
палочкоядерные	3,1 $\pm$ 0,4	7,3 $\pm$ 0,4 $p_1 < 0,001$	9,9 $\pm$ 1,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	<0,001
сегментоядерные	41,2 $\pm$ 4,8	53,2 $\pm$ 1,8 $p_1 < 0,05$	58,3 $\pm$ 3,5 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	<0,05
эозинофилы	1,9 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,3 $p_1 < 0,05$	1,2 $\pm$ 0,3 $p_2 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	<0,01
Лимфоциты	39,9 $\pm$ 2,5	29,3 $\pm$ 1,5 $p_1 < 0,01$	25,5 $\pm$ 3,0 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	<0,01
моноциты	4,2 $\pm$ 0,3	9,4 $\pm$ 0,4 $p_1 < 0,001$	9,1 $\pm$ 0,7 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	<0,001
СОЭ	7,1 $\pm$ 0,4	20,6 $\pm$ 0,9 $p_1 < 0,001$	27,3 $\pm$ 1,7 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при лёгкой форме тяжести; p_2 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при среднетяжёлой форме (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, более значимые изменения в анализах крови наблюдались среди пациентов с тяжёлой формой заболевания.

У пациентов с лёгкой форме заболевания были отмечены слабые сдвиги – относительный лейкоцитоз (15,6%), ускоренная СОЭ (более 15 мм/час) в 12,5% случаев.

Анализ результатов гематологического исследования при среднетяжёлой форме болезни выявил лейкоцитоз ($14,8 \pm 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$), относительный нейтрофиллёз с палочкоядерным сдвигом влево, лимфопению, моноцитоз и ускоренную СОЭ ($20,6 \pm 0,9 \text{ мм/час}$).

Следует отметить, что выраженность воспалительного процесса при скарлатине зависела от тяжести болезни, так как гематологические изменения при тяжёлой форме болезни были более глубокими и проявлялись в виде высокого лейкоцитоза, нейтрофиллёза, со сдвигом формулы влево, лимфопении, моноцитоза и повышенной СОЭ ($27,3 \pm 1,7 \text{ мм/час}$).

Рассматривая клиническую характеристику скарлатины у детей в зависимости от тяжести болезни, целесообразно представить особенности заболевания (табл. 3.7) в каждой возрастной группе.

Среди пациентов раннего возраста часто наблюдалось острое начало заболевания, при этом увеличение температуры тела до фебрильных показателей наблюдалось в 56,2% случаев, иногда до субфебрильных и пиретических цифр (37,5% и 6,25%). У детей раннего возраста в 71,9% случаев скарлатина течение скарлатины было среднетяжелым, в 18,75% случаев оно было лёгким, а в 9,4% случаев - тяжёлым.

Симптомы интоксикации характеризовались слабостью, нарушением сна и аппетита, головной болью (34,4; 37,5; 31,2 и 28,1% соответственно), тошнотой (28,1%), рвотой (25%). У 43,7% больных также было отмечено беспокойство. У детей раннего возраста в отличие от других возрастных групп не наблюдались такие симптомы как судороги, нарушение сознания, боли в конечностях, в животе, а также диарея.

Боли в горле достоверно реже наблюдались у детей раннего возраста в отличие от других возрастных групп. У половины обследованных больных раннего возраста ангина носила катаральный характер. Регионарный лимфаденит был отмечен у 12,5% больных.

Сыпь чаще была необильная (71,8%), на фоне гиперемии кожи разной интенсивности, иногда на неизменном фоне кожи (18,7%), с типичной

локализацией была отмечена у всех больных. Линии Пастиа наблюдались у 34,4% больных. Бледный носогубный треугольник был выявлен у 68,7% больных, что достоверно ниже частоты встречаемости таковых в других возрастных группах.

Таблица 3.7. - Клиническая характеристика скарлатины в возрастном аспекте (абс,%)

Симптом	До 3 лет (n=32)	От 3 до 7 лет(n=91)	От 7 до 14 лет(n=35)	Q-критерий Кохрена
Температура: 37-38°C	12(37,5%)	11(12%) $p_1 < 0,05$	2(5,7%) $p_1 < 0,05; p_2 < 0,05$	$< 0,05$
38-39°C	18(56,2%)	67(73,6%)	29(82,9%)	$> 0,05$
39-40°C	2(6,25%)	8(8,8%)	4(11,4%)	$> 0,05$
Слабость	11 (34,4%)	78 (85,7%)	35(100,0%)	
Нарушение сна	12 (37,5%)	48(44,4%)	21(57,1%)	$> 0,05$
Тошнота	9 (28,1%)	76(83,5%) $p_1 < 0,05$	34(97,1%) $p_1 < 0,001; p_2 > 0,05$	$< 0,01$
Рвота	8 (25%)	74(81,3%) $p_1 < 0,05$	33(94,3%) $p_1 < 0,001; p_2 > 0,05$	$< 0,01$
Нарушение аппетита	10 (31,2%)	76(83,5%) $p_1 < 0,01$	35(100,0%)	$< 0,01$
Боли в конечностях	-	23(25,3%)	7(20%)	$> 0,05$
Беспокойство	13 (40,6%)	15(13,9%) $p_1 < 0,05$	-	$< 0,05$
Головные боли	13 (40,6%)	84(92,3%) $p_1 < 0,01$	34(97,1%) $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$< 0,01$
судороги	-	-	3(8,6%)	
Нарушение сознание	-	-	5(14,3%)	
Мелкоточечная сыпь с типичной локализацией	32(100,0%)	91(100%)	35(100,0%)	
на фоне гиперемии	26(81,3%)	89(97,8%)	35(100,0%)	
Симптом Филатова	22(68,7%)	84(92,3%) $p_1 < 0,01$	34(97,1%) $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$< 0,01$
Симптом Пастиа	11(34,4%)	27(29,7%)	14(40,0%)	$> 0,05$
Зуд кожи	25(78,1%)	75(82,4%)	30(85,7%)	$> 0,05$
Боли в горле	13 (40,6%)	86(94,5%) $p_1 < 0,05$	34(97,1%) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$< 0,05$
Ангина	32(100,0%)	91(100,0%)	35(100,0%)	
Регионарный лимфаденит	4(12,5%)	86(94,5%) $p_1 < 0,05$	35(100%)	$< 0,05$
Шелушение кожи	4(12,5%)	74(81,3%) $p_1 < 0,01$	35(100,0%)	$< 0,01$

Продолжение таблицы 3.7.

Симпатикус-фаза	32(100,0%)	91(100,0%)	35(100,0%)	
Увеличение печени	3(9,4%)	9(9,9%) $p_1 > 0,05$	11(31,4%) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$
Диарея	-	-	14(40%)	
Боли в животе	-	15(16,5%)	16(45,7%) $p_2 < 0,05$	$< 0,05$
Обложенность языка	5 (15,6%)	89(97,8%) $p_1 < 0,05$	33(94,3%) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$< 0,05$
Малиновый язык	5 (15,6%)	89(97,8%) $p_1 < 0,05$	33(94,3%) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$< 0,05$
Систолический шум	2(6,3%)	7(7,7%) $p_1 > 0,05^*$	9(25,7%) $p_1 < 0,05^*$ $p_2 < 0,05^\#$	$< 0,05$
Кашель	2(6,3%)	6(6,6%)	1(2,8%)	$> 0,05$
Сухие и влажные хрипы	1(3,1%)	6(6,6%)	1(2,8%)	$> 0,05$
Боли в пояснице	-	3 (3,3%)	1(2,8%)	$> 0,05^*$
Нарушение мочеиспускания	-	3 (3,3%)	1(2,8%)	$> 0,05^*$
Боли и отеки в суставах	-	5(5,5%)	2(5,7%)	$> 0,05^*$

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе детей до 3 лет; p_2 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе детей от 3 до 7 лет (по критерию χ^2 , $^\#$ - с поправкой Йетса, * - по точному критерию Фишера)

На второй неделе болезни наблюдалось шелушение кожи у 12,5% больных. «Малиновый язык» наблюдался у 15,6% больных данного возраста. Увеличение печени было отмечено у 9,4% больных. Эти симптомы встречались достоверно чаще у больных других возрастных групп.

В остром периоде болезни в среднем в первые 5 дней преобладала симпатикус-фаза, в виде повышения АД (31,2%), тахикардии с громкостью сердечных тонов (62,5% наблюдений), появления бледности кожных покровов у всех наблюдаемых детей. В 6,3% случаев при аускультации отмечалось появление систолического шума в области верхушки.

У пациентов раннего возраста в 81,2% случаев течение заболевания было гладким, а в других случаях отмечалось присоединение различных осложнений: пневмонии (3,1%), лимфаденита (3,1%), кардиопатии (3,1%) и стоматита (9,4%).

Среди пациентов дошкольного возраста в 70,3% случаев течение заболевания было среднетяжёлым. В остальных 11% и 18,7% случаев течение

скарлатины было лёгким и тяжёлым. Во всех случаях наблюдалось острое начало скарлатины, при этом увеличение температуры тела до фебрильных значений наблюдалось у 73,6% детей, реже она повышалась до субфебрильных (17,6%) и перитических цифр (8,8%). В 85,7% случаев у пациентов отмечалось наличие слабости, в 83,5% случаев отмечалась тошнота, в 81,3% случаев присоединялась рвота, у 92,3% детей отмечалось появление головных болей, расстройство сна отмечалось у 85,7% детей, нарушение аппетита отмечено в 83,5% случаев, боли в конечностях – в 25,3% случаев.

Местный воспалительный процесс в зеве проявлялся болями в горле (94,5%), гнойной ангиной, реже катаральной (11%), регионарный лимфаденит был выраженным. У всех больных наблюдалась мелкоточечная сыпь на гиперемизированном фоне кожи в типичных для скарлатины местах локализации. Только у двух больных на фоне мелкоточечной сыпи была отмечена милиарная сыпь.

У детей дошкольного возраста в отличие от детей раннего возраста достоверно чаще наблюдались симптом Филатова и шелушение кожи ($p_1 < 0,01$). У всех больных в первые 5 дней болезни также была отмечена симпатикус–фаза. Систолический шум на верхушке сердца отмечался у 7,7% больных.

Желудочно-кишечные симптомы, такие как тошнота, рвота, малиновый язык достоверно чаще наблюдались у детей дошкольного возраста в отличие от детей раннего возраста. Увеличение печени наблюдалось в 14,3% случаев.

У детей дошкольного возраста заболевание имело гладкое течение в 81,3% случаев, не гладкое – в 18,7% случаев.

Частота возникновения осложнений при скарлатине у детей дошкольного возраста представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8. - Частота возникновений осложнений у детей дошкольного возраста

Осложнение	Частота (%)
Токсический миокардит	1 (1,1%)
Бронхопневмония	4 (4,4%)

Продолжение таблицы 3.8.

Полиартрит и моноартрит	2 (2,2%)
Лимфаденит	2 (2,2%)
Кардиопатия	4 (4,4%)
Пиелонефрит	3 (3,3%)
Стрептодермия	1 (1,1%)

У детей школьного возраста заболевание имело острое начало, в большинстве случаев наблюдалось увеличение показателей температуры тела до фебрильных значений, реже до пиретических и субфебрильных цифр (11,4%; 5,7%).

У данных детей течение скарлатины в 60% случаев было среднетяжелым, в 40% случаев наблюдалась тяжёлая форма патологии, что было статистически значимо выше, чем в группе пациентов раннего возраста (9,4% наблюдений) и дошкольного (18,7% наблюдений, $p < 0,05$).

Все характерные клинические симптомы болезни были очень ярко выражены – симптомы интоксикации, сыпь, острый тонзиллит с регионарным лимфаденитом.

Регистрировались такие симптомы, как судороги (8,6%), нарушение сознания разной степени выраженности (14,3%), диарея (40%), не выявленные у детей раннего и дошкольного возраста.

Местный воспалительный процесс в зеве проявлялся болями в горле (97,1%), гнойной ангиной, выраженным регионарным лимфаденитом.

Сыпь была обильная, на фоне яркой гиперемии кожи, иногда с цианотичным оттенком, нередко геморрагическая.

У всех больных в первые 5 дней болезни также была отмечена симпатикус-фаза, в виде повышения АД, тахикардии, громкости сердечных тонов, белым дермографизмом. Систолический шум на верхушке сердца также достоверно чаще выслушивался в отличие от других возрастных групп.

По сравнению с другими возрастными группами изменения со стороны кардиоваскулярной гастроинтестинальной системы у детей школьного возраста были выраженными.

У детей школьного возраста, в основном, отмечались такие осложнения, как миокардит (8,55%), пневмония (2,85%), пиелонефрит (2,85%), лимфаденит (2,85%), кардиопатия (2,85%) и полиартрит (2,85%).

Обобщая данную главу можно считать, что скарлатина у детей на современном этапе характеризовалась острым началом заболевания, с преобладанием среднетяжёлых форм болезни (68,4%). Практически во всех возрастных группах встречалась среднетяжёлая форма болезни – в 71,9% случаев среди пациентов раннего возраста, в 70,3% случаев среди детей дошкольного возраста и в 60% случаев среди детей школьного возраста. Тяжёлое течение заболевания наблюдалось у 40% пациентов школьного возраста.

Анализируя клинические особенности скарлатины у детей различных возрастных групп необходимо отметить, что скарлатина у детей, на современном этапе, до сих пор сохраняет свои типичные клинические проявления. Чем старше ребенок, тем чаще наблюдалось наличие выраженных интоксикационных проявлений, высыпаний, повышалось число случаев развития острого тонзиллита с воспалительным поражением регионарных лимфатических узлов, нарушения кардиоваскулярной и гастроинтестинальной системы. Среди пациентов раннего возраста скарлатина наблюдался ряд особенностей: симптомы интоксикации были не ярко выраженными, мелкоточечная сыпь была не яркая, редкостью стало развитие регионарного лимфаденита, шелушение кожи, малинового языка.

Глава 4. Особенности иммунного и свободнорадикального статуса у больных скарлатиной

4.1. Иммунологические особенности скарлатины у детей

Как было подчеркнуто ранее, больным скарлатиной было проведено изучение состояния иммунного статуса: клеточного и гуморального звеньев иммунитета в динамике заболевания (в период разгара и период реконвалесценции) и в зависимости от тяжести скарлатины. В качестве контроля были использованы показатели 20 практически здоровых детей, аналогичного возраста.

Состояние иммунного статуса у больных в зависимости от тяжести болезни описано в таблице 4.1.

Таблица 4.1. - Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных скарлатиной в зависимости от тяжести болезни

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Форма тяжести			Критерий Краскела-Уоллиса
		Легкая (n=10)	Среднетяжёлая форма(n=23)	Тяжёлая (n=10)	
Разгар болезни					
Ig M	1,17±0,13	1,37±0,23	1,06±0,13	0,89±0,15 p _к <0,05	>0,05
Ig A	1,11±0,15	0,97±0,2	0,83±0,12	0,91±0,1	>0,05
Ig G	9,85±1,51	7,27±0,87 p _к <0,05	5,43±0,39 p _к <0,001	5,06±0,71 p _к <0,01	>0,05
CD 3	60,2±5,1	45,7±1,75 p _к <0,05	41,78±1,29 p _к <0,001 p ₁ >0,05	39,4±0,92 p _к <0,001 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	<0,05
CD 4	46,8±5,21	27,7±0,99 p _к <0,01	25,48±0,65 p _к <0,001	24,1±0,57 p _к <0,01	>0,05
CD 8	20,34±3,09	18,2±1,03	14,3±0,82 p _к <0,05 p ₁ <0,01	14,7±0,88 p _к <0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	<0,05
CD 20	18,24±1,7	18,7±0,91	17,13±0,53	16,7±0,58	>0,05
CD 95	30,13±4,34	23,0±0,67	21,65±1,17	22,9±1,6	>0,05
Период реконвалесценции					
Ig M	1,17±0,13	1,64±0,29	1,41±0,12***	1,11±0,15	>0,05

Продолжение таблицы 4.1.

Ig A	1,11±0,15	1,51±0,17*	1,03±0,1*** p ₁ <0,05	1,0±0,13 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	<0,05
Ig G	9,85±1,51	12,27±1,16**	8,49±0,89*** p ₁ <0,05	8,4±1,09* p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	<0,05
CD 3	60,2±5,1	52,3±1,33*	50,65±1,83*** p _к <0,05	45,5±1,99* p _к <0,05	>0,05
CD 4	46,8±5,21	33,1±1,16* p _к <0,05	32,43±1,36*** p _к <0,01	28,1±1,61* p _к <0,01	>0,05
CD 8	20,34±3,09	20,3±0,5	20,0±0,87**	17,6±0,99*	>0,05
CD 20	18,24±1,7	22,0±1,07 p _к <0,05	21,13±0,75** p _к <0,05	22,1±1,22* p _к <0,05	>0,05
CD 95	30,13±4,34	21,6±1,64	23,0±0,93	19,7±0,94	>0,05

Примечание: p_к – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при легкой форме; p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при среднетяжелой форме (по U-критерию Манна-Уитни); *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми до лечения (по T-критерию Вилкоксона)

Таким образом, у наблюдаемых нами пациентов со скарлатиной при сравнении с контрольными показателями наблюдался сдвиг показателей как со стороны клеточного иммунитета, так и гуморального, при этом их выраженность зависела от тяжести патологии и периода заболевания. У пациентов с легкой формой заболевания в период разгара отмечалось статистически значимое уменьшение количества зрелых Т-лимфоцитов и Т-хелперов (CD 4+) при сравнении с контрольными показателями (CD 3– 45,7±1,75 против 60,2±5,1%, p_к<0,05; CD 4 – 27,7±0,99 против 46,8±5,21%, p_к<0,01), при сохранном уровне CD8+, CD20+ и CD95+. К периоду реконвалесценции у больных с легкой формой болезни наблюдалось достоверное повышение исходно сниженного содержания Т-лимфоцитов (p<0,05) на фоне низкого содержания Т-хелперов (CD4+).

При изучении состояния гуморального звена иммунитета у больных с легкой формой скарлатины было установлено, что как в разгар болезни, так и в период реконвалесценции концентрация сывороточных Ig A и M не отличалась от таковых показателей здоровых детей. А концентрация Ig G в сыворотке крови была достоверна ниже по сравнению с показателями здоровых детей (p_к<0,05), со

статистически значимым увеличением показателей к периоду реконвалесценции ($p < 0,01$), что, скорее всего, связано с процессом элиминации возбудителя и адекватным иммуногенезом.

У больных со среднетяжёлой формой скарлатины в разгар болезни снижение количество CD 3+ и CD 4+ – Т-лимфоцитов ($p_k < 0,001$) сопровождалось достоверным снижением количества Т-цитотоксических лимфоцитов (CD 8+), как по сравнению с контрольной группой ($p_k < 0,05$), так и при сравнении с лёгкой ($p_1 < 0,01$) формой патологии. Динамические изменения у пациентов со среднетяжёлой формой заболевания характеризовались статистически значимым увеличением показателей CD 3+, CD 4+ и CD 8+, но все еще сохранялись статистически значимые низкие по сравнению с контрольной группой показатели Т-лимфоцитов (CD 3+) и Т-хелперов (CD 4+).

При изучении состояния гуморального иммунитета у пациентов со среднетяжёлой формой заболевания при остром его развитии наблюдалось статистически значимое уменьшение уровня Ig G ($5,43 \pm 0,39$ г/л против $9,85 \pm 1,51$ г/л в контрольной группе, $p_k < 0,001$), также снижение Ig A ($0,83 \pm 0,12$ г/л против $1,11 \pm 0,15$ г/л в контрольной группе). Концентрация Ig M не отличалась от таковых у контрольной группы, что также свидетельствует о низкой продукции этого класса антител. В динамике болезни (в период реконвалесценции) отмечалось достоверное повышение показателей всех классов иммуноглобулинов (M, A, G) в сыворотке крови, свидетельствующее об активации гуморального звена иммунитета в ходе инфекционного процесса.

Тяжёлая форма скарлатины характеризовалась более выраженным угнетением клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Так, в разгар болезни наблюдалось более выраженное снижение количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций – Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, по сравнению с контрольной группой ($p_k < 0,001$; $p_k < 0,01$ и $p_k < 0,05$), и с лёгкой ($p_1 < 0,01$; $p_1 < 0,05$) формой болезни. Достоверной разницы по сравнению со среднетяжёлой формой болезни не было выявлено. К периоду реконвалесценции у больных с тяжёлой формой болезни отмечалось достоверное повышение количества Т-клеток (CD

3+, CD 4+ и CD 8+) в динамике болезни ($p < 0,05$), однако количество CD 3+ и CD 4+ оставалось достоверно сниженным по сравнению с таковыми значениями в группе здоровых детей ($p_k < 0,05$; $p_k < 0,01$).

У пациентов с тяжёлой формой патологии отмечалось достоверно выраженное угнетение синтеза ранних антител (Ig M $0,89 \pm 0,15$ г/л против $1,17 \pm 0,13$ г/л в контрольной группе, $p_k < 0,05$), сывороточного Ig G ($5,06 \pm 0,71$ г/л против $9,85 \pm 1,51$ г/л в контрольной группе, $p_k < 0,01$), а также снижение концентрации Ig A ($0,91 \pm 0,1$ г/л против $1,11 \pm 0,15$ г/л в контрольной группе) в сыворотке крови, что свидетельствовало о низкой продукции всех классов иммуноглобулинов (A, M и G) при данной форме тяжести болезни, что может указывать на наличие значительных иммунопатологических изменений.

Таким образом, у детей при скарлатине наблюдались выраженные изменения иммунного гомеостаза, проявляющиеся депрессией Т-клеточного иммунитета, что свидетельствует о развитии иммунологических нарушений при скарлатине.

Следует обращать внимание на угнетение показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета при среднетяжёлых и тяжёлых формах болезни, что определяет целесообразность проведения адекватной иммунокорригирующей терапии при данных формах тяжести болезни.

Для выяснения связи между показателями гуморального звена иммунитета и тяжести болезни был проведен корреляционный анализ (рисунок 4.1, 4.2, 4.3), который установил следующие корреляционные связи между показателями гуморального иммунитета и тяжести болезни:

- слабый уровень обратной корреляционной связи между показателями Ig M и тяжестью патологии ($r = -0,14$);
- слабый уровень обратной корреляционной связи между показателями Ig A и тяжестью патологии ($r = -0,11$);
- умеренный уровень обратной корреляционной связи между показателями Ig G и тяжестью болезни ($r = -0,31$);

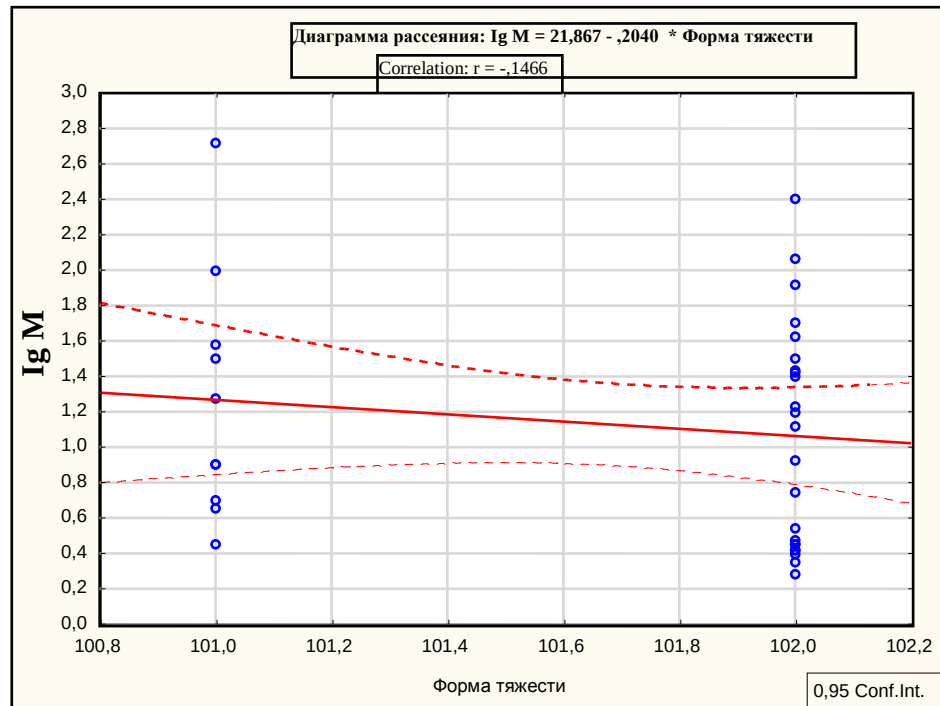


Рисунок 4.1. – Корреляционная взаимосвязь между показателями IgM и тяжести болезни

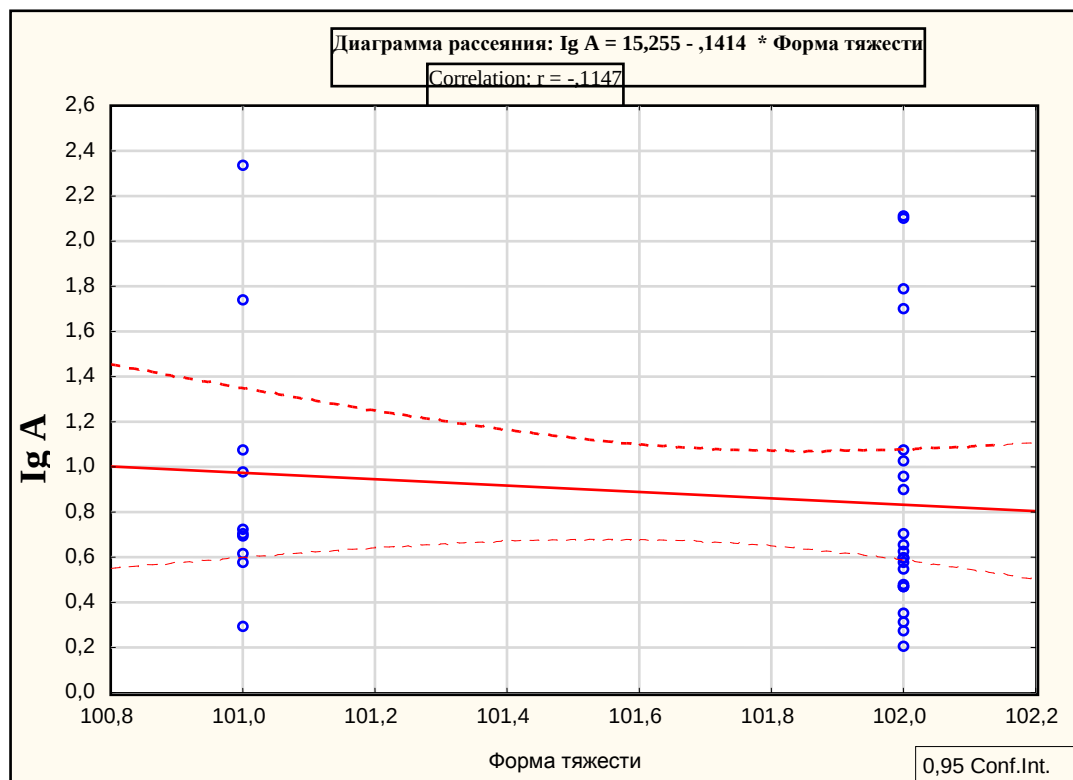


Рисунок 4.2. – Корреляционная взаимосвязь между показателями IgA и тяжести болезни

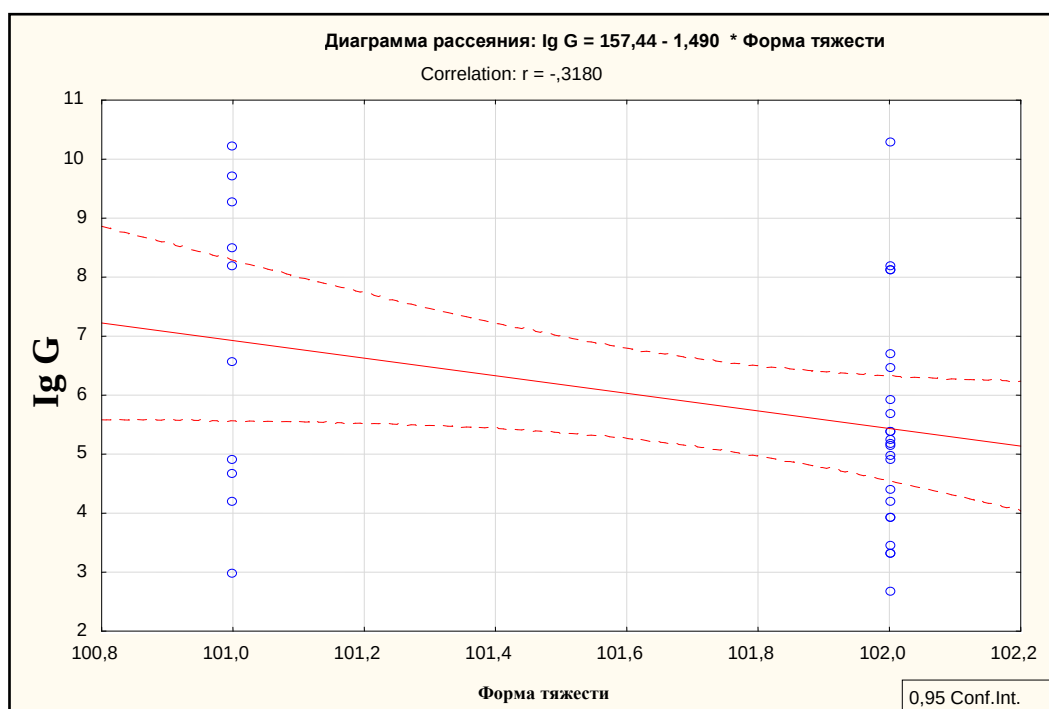


Рисунок 4.3. – Корреляционная взаимосвязь между показателями IgG и тяжести болезни

Возрастные особенности иммунного статуса больных скарлатиной описаны в таблице 4.2.

У детей раннего возраста в период разгара заболевания отмечалось более выраженное изменение со стороны клеточного иммунитета – CD 3+ CD4+ и CD8+ ($40,56 \pm 1,58$ против $57,6 \pm 2,2\%$ в контрольной группе, $p_k < 0,001$; $24,89 \pm 0,89$ против $46,1 \pm 1,6\%$ в контроле, $p_k < 0,001$; $15,33 \pm 0,88$ против $24,7 \pm 1,8\%$ в контроле, $p_k < 0,001$), при сохранённом уровне CD20+ и CD 95+.

К периоду реконвалесценции у детей раннего возраста отмечалось достоверное повышение уровня Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD 3+ CD4+ и CD8+) по сравнению с предыдущим периодом болезни, однако количество CD4+ и CD8+ оставалось достоверно сниженным по сравнению с показателями здоровых детей ($31,22 \pm 1,7$ против $46,1 \pm 1,6\%$ в контроле, $p_k < 0,001$; $18,67 \pm 1,2$ против $24,7 \pm 1,8\%$ в контроле, $p_k < 0,05$). У детей данного возраста как в разгар болезни, так и в период реконвалесценции отмечалось достоверное повышение содержания Ig M по отношению к контрольной группе ($p_k < 0,05$), однако, достоверных различий в содержании Ig A не было выявлено.

Таблица 4.2. - Возрастные особенности иммунного статуса у больных скарлатиной

Показатель	Возраст больных			Критерий Краскела-Уоллиса
	От 1 до 3 лет	От 3 до 7 лет	От 7 до 14 лет	
Контрольная группа				
	n=9	n=11	n=10	
Ig M	0,95±0,23	1,17±0,13	1,04±0,2	>0,05
Ig A	0,68±0,4	1,11±0,15	1,4±0,5	>0,05
Ig G	10,9±1,4	9,85±1,51	11,1±0,2	>0,05
CD 3	57,6±3,2	60,2±5,1	64,7±2,1	>0,05
CD 4	46,2±1,5	46,8±5,21	46,1±1,6	>0,05
CD 8	24,8±1,7	20,34±3,09	17,6±1,4	>0,05
CD 20	18,5±1,6	18,4±1,7	14,5±1,5	>0,05
CD 95	30,1±4,3	30,1±3,5	30,13±4,34	>0,05
Разгар болезни				
	n=10	n=23	n=10	
Ig M	1,45±0,2 p _к <0,05	1,06±0,14 p ₁ >0,05	0,89±0,21 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	<0,05
Ig A	0,73±0,14	0,93±0,12	0,91±0,16	>0,05
Ig G	6,49±0,84 p _к <0,05	5,46±0,43	5,9±0,83 p _к <0,001	>0,05
CD 3	40,56±1,58 p _к <0,001	42,46±1,18 p _к <0,05	42,8±2,17 p _к <0,001	>0,05
CD 4	24,89±0,89 p _к <0,001	25,46±1,18 p _к <0,01	26,9±1,06 p _к <0,001	>0,05
CD 8	15,33±0,88 p _к <0,001	15,04±0,82	15,9±1,43	>0,05
CD 20	17,11±0,59	18,08±0,52	18,0±1,02	>0,05
CD 95	21,11±1,16	23,54±1,14	20,2±0,88	>0,05
Период реконвалесценции				
Ig M	1,88±0,37 p _к <0,05	1,36±0,09 [*]	1,03±0,09	>0,05
Ig A	1,21±0,19 [*]	1,14±0,11 [*]	1,08±0,15	>0,05
Ig G	9,6±1,48 [*]	9,48±0,88 ^{***}	8,81±1,31 ^{**}	>0,05
CD 3	48,89±2,52 [*]	50,25±1,81 ^{***}	49,7±1,54 [*] p _к <0,01	>0,05
CD 4	31,22±1,7 [*] p _к <0,001	32,04±1,43 ^{***} p _к <0,05	30,8±1,12 [*] p _к <0,001	>0,05
CD 8	18,67±1,2 [*] p _к <0,05	20,04±0,84 ^{**}	19,0±0,67 [*]	>0,05
CD 20	22,33±1,28 [*]	21,42±0,71 [*]	21,2±1,18	>0,05
CD 95	22,56±1,65	21,5±1,03	22,3±0,73	>0,05

Примечание: p_k – указаны статистически значимые различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни); p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при легкой форме; p_2 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при среднетяжёлой форме (по U-критерию Манна-Уитни); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми до лечения (по T-критерию Вилкоксона)

Концентрация иммуноглобулина G достоверно была ниже по сравнению с контрольной группой ($6,49 \pm 0,84$ против $10,8 \pm 1,1$ г/л в контрольной группе, $p_k < 0,05$), а в период реконвалесценции было отмечено возрастание содержания основных классов сывороточных иммуноглобулинов (А и G).

В группе **детей дошкольного возраста** также были выявлены статистически значимые различия иммунологических показателей по сравнению с контрольной группой. Так, в разгар болезни наблюдалось уменьшение показателей зрелых Т-лимфоцитов и Т-хелперов (CD 3+ и CD4+) по отношению к контрольным показателям ($42,46 \pm 1,18$ против контроля $60,2 \pm 5,1\%$, $p_k < 0,05$; $25,46 \pm 1,18$ против контрольных значений $46,8 \pm 5,21\%$, $p_k < 0,01$), а в период реконвалесценции данные показатели повысились, однако, не достигли значений контрольной группы.

При изучении концентрации всех классов иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей дошкольного возраста в разгар болезни мы не обнаружили существенных различий по сравнению с контрольной группой, а в период реконвалесценции было отмечено достоверное повышение данных показателей в динамике болезни (* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$).

При анализе содержания различных субпопуляций Т-лимфоцитов у **детей школьного возраста** было установлено, что уровень зрелых Т-лимфоцитов (CD 3+) и Т-хелперов (CD4+) статистически достоверно был снижен, как в остром периоде (CD 3 – $42,8 \pm 2,17$ против $64,7 \pm 2,1\%$ в контрольной группе $p_k < 0,001$; CD 4 – $26,9 \pm 1,06$ против $46,1 \pm 1,6\%$ в контроле, $p_k < 0,001$), так и в период реконвалесценции (CD 3 – $49,7 \pm 1,54$ против $64,7 \pm 2,1\%$ в контроле, $p_k < 0,01$; CD 4 – $30,8 \pm 1,12$ против $46,1 \pm 1,6\%$ в контроле, $p_k < 0,001$), при сохраненном уровне CD 8+, CD 20+ и CD95+.

У детей школьного возраста в отличие от детей раннего возраста в остром периоде болезни было достоверно снижено содержание Ig M в сыворотке крови ($p_1 < 0,05$). Концентрация сывороточного иммуноглобулина А в период разгара болезни у детей школьного возраста в отличие от детей раннего и дошкольного возраста также имела тенденцию к снижению, а концентрация иммуноглобулина

G была достоверно снижена по сравнению с контрольной группой ($5,9 \pm 0,83$ против контроля $11,1 \pm 0,2$ г/л, $p_k < 0,001$). В период реконвалесценции данные показатели почти возрастали до уровней нормальных значений.

Сравнительная оценка данных показателей позволяет сделать вывод о достаточно разнонаправленных изменениях иммунного статуса у детей различных возрастных групп. Так, у детей раннего возраста в остром периоде болезни наблюдалось преобладание гуморального звена иммунитета (первичный иммунный ответ) над клеточным звеном иммунитета (иммуносупрессия Т-клеточного звена иммунитета). У детей школьного возраста были отмечены наиболее выраженные изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, так как в данной возрастной группе заболевание чаще протекало в тяжёлой форме, а также в 22,8% случаев регистрировалось негладкое течение болезни.

4.2. Состояние свободнорадикального статуса у больных скарлатиной

Важнейшие патогенетические сдвиги в организме, связанные с развитием окислительного стресса, являются одним из актуальных вопросов медицины.

В настоящее время возрос интерес исследователей к изучению состояния ПОЛ, как механизму, играющему огромную роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе и инфекционных.

Известно, что при избыточном накоплении свободных радикалов в организме наблюдаются расстройства проницаемости, изменения со стороны структуры и функции биологических мембран, распад липидов, кислот и протеинов, а также нарушения со стороны защитных сил иммунной системы [1,2,90,8,18,39].

Однако в доступной научной литературе имеются единичные данные о состоянии ПОЛ и АОЗ при скарлатине у детей. Так, по данным Утенковой Е.О. (1996) при исследовании ПОЛ и АОЗ у больных детей со скарлатиной была

выявлена активация процессов липопероксидации и истощение системы АОЗ в зависимости от тяжести заболевания.

В связи с этим особый интерес представляет исследование особенностей процессов ПОЛ и АОЗ при скарлатине у детей в динамике болезни в зависимости от тяжести болезни.

Результаты динамики показателей ПОЛ и АОЗ при скарлатине у детей представлены в таблице 4.3.

Таким образом, показатели ПОЛ характеризовались некоторыми особенностями изменения. Образованные в ходе ПОЛ альдегиды существенно отличаются по стабильности и токсичности от других продуктов ПОЛ. Будучи конечными продуктами ПОЛ, альдегиды рассматриваются как биомаркеры этого процесса. Среди конечных продуктов ПОЛ наиболее основным индикатор окислительного стресса является МДА, поскольку он считается относительно стабильным продуктом.

Степень активности процессов липопероксидации можно судить по содержанию в сыворотке крови МДА, который, реагируя с тиобарбитуровой кислотой, образует комплекс активных продуктов. Накопление этих продуктов в тканях организма приводит к развитию дисбаланса окислительно-антиоксидантного состояния и является методом раннего выявления метаболических нарушений в организме.

Средние концентрации МДА в сыворотке крови больных скарлатиной были выше контрольных значений. Отмечено повышение МДА в сыворотке крови при нарастании тяжести болезни, достигающее максимальных цифр при тяжёлых формах болезни (таблица 4.3).

Так, как видно из данных таблицы 4.3, наиболее высокие значения конечного продукта ПОЛ – МДА отмечались в остром периоде заболевания при тяжёлой ($3,41 \pm 0,36$ мкмоль/л) форме болезни, достоверно отличаясь от контрольной группы ($p_1 < 0,001$).

При среднетяжёлой форме заболевания по сравнению с контрольной группой наблюдалось не достоверное повышение уровня МДА в сыворотке крови ($p_1 > 0,05$).

Таблица 4.3. - Состояние ПОЛ и АОЗ при скарлатине у детей

Показатель	Контроль (n=15)	Среднетяжёлая форма (n=6)		p	Тяжёлая форма (n=9)		p
		Острый период	Период реконвалесценции		Острый период	Период реконвалесценции	
МДА (мкмоль/л)	1,21±0,05	2,51±0,64 $p_1 > 0,05$	1,79±0,54 $p_1 > 0,05$	<0,05	3,41±0,36 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	2,37±0,27 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	<0,01
СОД (усл.ед.)	17,62±1,13	10,52±0,2 1 $p_1 < 0,01$	15,29±0,1 4 $p_1 > 0,05$	<0,001	8,37±0,14 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	12,09±0,22 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	<0,01
Аскорб. кислота (ммоль/л)	79,42±4,51	41,32±5,0 3 $p_1 < 0,01$	67,8±1,88 $p_1 > 0,05$	<0,05	37,83±3,5 4 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	66,01±1,31 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей острого периода и период реконвалесценции; p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольными значениями; p_2 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе со среднетяжёлой формой болезни;

К периоду реконвалесценции наблюдалось снижение уровня МДА при среднетяжёлой и тяжёлой формах заболевания – соответственно 1,79±0,54 мкмоль/л $p_1 > 0,05$ и 2,37±0,27 мкмоль/л $p_1 < 0,01$, но не достигающее значений контрольной группы (1,21±0,05).

Выявленное нами в результате проведенного исследования закономерное изменение концентрации МДА в сыворотке крови больных с максимальным значением на высоте заболевания – разгар болезни, и зависящее от тяжести болезни, свидетельствует о возможной активации окислительного стресса в организме.

Активность антиоксидантной системы у больных скарлатиной также имела свои особенности и изменялась в зависимости от тяжести и стадии заболевания. Так, при дисбалансе в системе ПОЛ/АОЗ в пользу первого усиливается выработка СОД, который считается одним из основных прооксидантов клеток, вырабатываемым при утечке электронов из дыхательной цепи. СОД наиболее

активна в печени, легких, надпочечниках и почках, где содержание митохондрий и цитохрома особенно высоко [17,54,6,30,3,45,58].

При изучении активности внутриклеточного антиоксиданта СОД в сыворотке крови у больных детей скарлатиной в остром периоде при среднетяжёлой форме болезни отмечалось снижение активности изучаемого фермента в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой ($17,62 \pm 1,13$ усл.ед), а после лечения в стадии реконвалесценции его уровень варьировал почти в пределах физиологической нормы. У больных с тяжёлой формой скарлатины в остром периоде отмечалось значительное снижение активности СОД ($8,37 \pm 0,14$ усл.ед. $p_1 < 0,001$) по сравнению с контрольной группой ($17,62 \pm 1,13$ усл.ед.) и по сравнению со среднетяжёлой формой заболевания ($10,52 \pm 0,2$ усл.ед $p_2 > 0,05$). В стадии реконвалесценции отмечалось повышение уровня активности СОД до $12,09 \pm 0,22$ усл.ед. Другим не ферментным антиоксидантом прямого действия является аскорбиновая кислота, которая участвует в ходе регуляции окислительно-восстановительных процессов в организме, тем самым восстанавливает некоторые антиоксиданты (такие как витамины А и Е), а также поддерживает необходимую концентрацию жирорастворимого биоантиоксиданта - витамина Е в мембранах клеток. Также будучи водорастворимым биоантиоксидантом, взаимодействует с водорастворимыми активными формами кислорода и инактивирует их [16,61,62,90].

При изучении активности аскорбиновой кислоты в сыворотке крови у больных детей скарлатиной в остром периоде при среднетяжёлой форме болезни отмечалось снижение её активности почти в 2 раза по сравнению с контрольной группой ($79,42 \pm 4,51$ ммоль/л), а в стадии реконвалесценции отмечалось повышение уровня активности этого биоантиоксиданта до $67,8 \pm 1,88$ ммоль/л, а у больных с тяжёлой формой скарлатины в остром периоде отмечалось снижение активности аскорбиновой кислоты $37,83 \pm 3,54$ ммоль/л $p_1 < 0,001$, по сравнению с контрольной группой ($79,42 \pm 4,51$ ммоль/л), а в стадии реконвалесценции отмечалось повышение уровня активности аскорбиновой кислоты до $66,0 \pm 1,31$ ммоль/л. В ходе проведенного исследования определена

роль нарушений в системе ПОЛ/АОЗ в механизмах развития инфекционного процесса у детей при скарлатине.

При проведении корреляционного анализа между содержанием МДА в сыворотке крови больных скарлатиной и тяжестью болезни была выявлена прямая корреляционная связь ($r=0,63$), то есть интенсивность свободнорадикальных процессов отражала тяжесть заболевания (рисунок 4.4.).

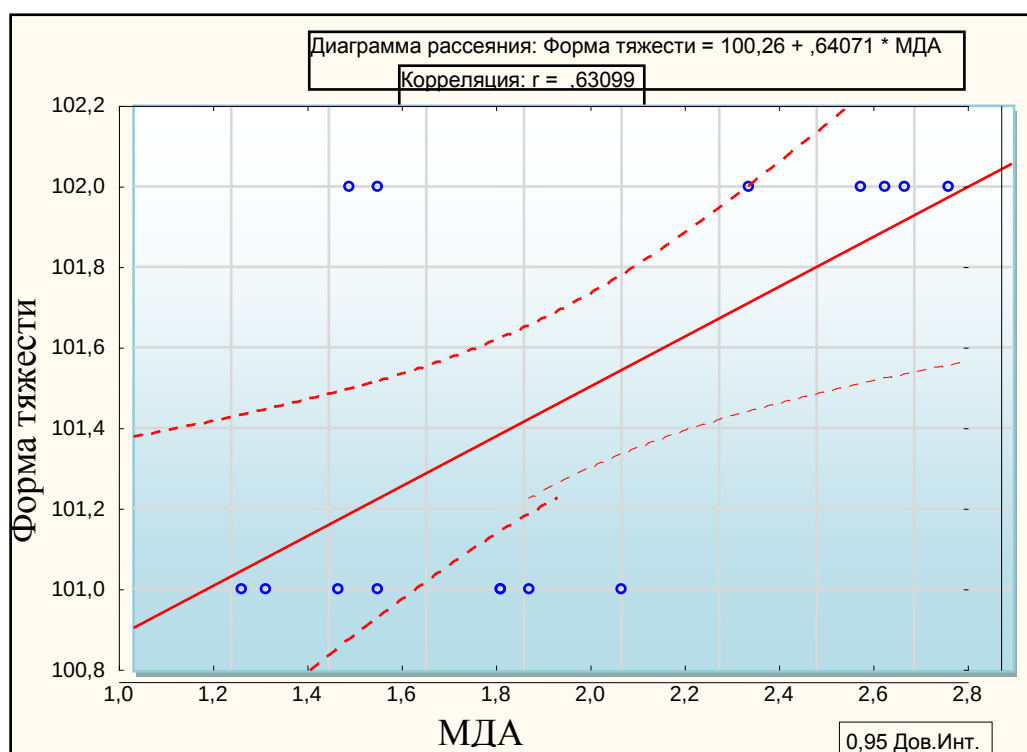
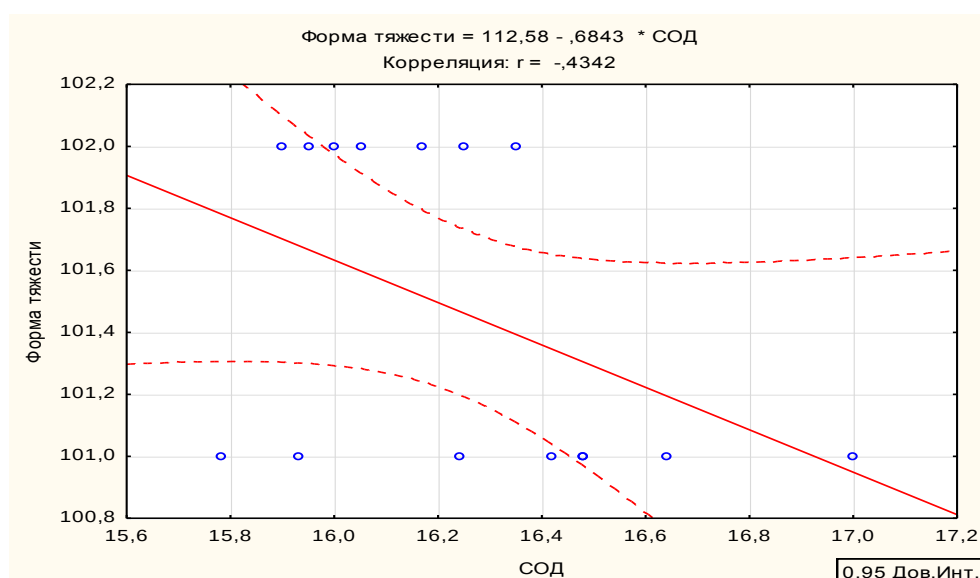


Рисунок 4.4. - Корреляционная взаимосвязь между показателями МДА и тяжести болезни



При проведении корреляционного анализа между содержанием антиоксидантов в сыворотке крови больных скарлатиной и тяжестью болезни была выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,43$; $r = 0,37$) (Рисунок 4.5.).

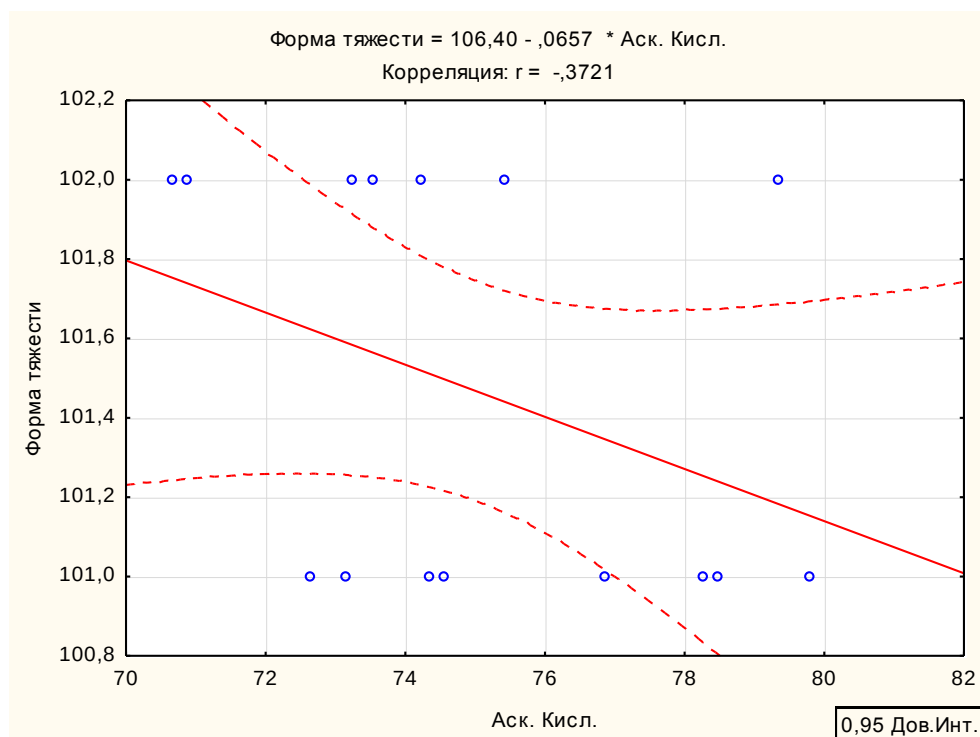


Рисунок 4.5. - Корреляционная взаимосвязь между показателями СОД, аскорбиновой кислоты и тяжести болезни

Таким образом, обобщая данную главу можно сказать, что при скарлатине развивается оксидантная агрессия в связи с развитием дисбаланса между системами ПОЛ И АОЗ организма. При наиболее выраженных воспалительных процессах в организме развивается усиленная активация системы ПОЛ и особенно в случае тяжёлого течения скарлатины и идентично уровню ПОЛ снижается активность системы АОЗ.

Глава 5. Клинико-иммунологическая эффективность иммунотропной терапии при скарлатине у детей

Обобщая данные, полученные при анализе иммунологического исследования больных скарлатиной, можно сделать вывод о дисбалансе в иммунной системе, проявляющемся угнетением показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета при среднетяжёлых, и особенно, при тяжёлых формах болезни, что требует проведения адекватной иммунокорригирующей терапии при данных формах тяжести болезни.

Кроме того, инфекционный процесс вызвал развитие оксидативно-антиоксидантного дисбаланса, особенно, в случае тяжёлого течения скарлатины, что также требует проведения адекватной терапии.

Вышеизложенное послужило основанием для применения препаратов, способных влиять как на основные звенья иммунной системы, так на окислительно-антиоксидантную систему организма. С этой целью к базисной терапии был подключен препарат «Ликопид». Оценка эффективности комплексной иммунохимиотерапии проводилась на основании клинических симптомов, иммунологических показателей и показателей системы ПОЛ и АОЗ. По структуре ликопид является синтетическим аналогом минимального биологически активного фрагмента пептидогликана клеточной стенки бактерий, попадая в организм человека, связывается со специфическими центрами в эндоплазме Т-лимфоцитов и фагоцитов, вследствие чего возникает активация моноцитов и макрофагов, активация всех звеньев иммунитета: повышается фагоцитарная активность, отмечается усиление цитотоксической активности макрофагов и т.д.. Кроме того, ликопид обладает противовоспалительным влиянием, воздействует на лейкопоэз, усиливает активность локального иммунитета, при этом, по данным многих авторов, для ликопида не характерно локальное раздражающее влияние, и не обладает тератогенной способностью.

Согласно полученным нами данным, ликопид потенцирует влияние антибактериальных пенициллиновых препаратов, цефалоспоринов, обладая при этом свойствами синергии с противогрибковыми средствами.

Результаты применения комплексного иммунного–антиоксидантного лечения в сочетании с химиотерапией изучались у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами скарлатины, главным образом, среди пациентов в возрасте 2-14 лет. Все пациенты были нами распределены на 2 группы в зависимости от применяемого лечения.

В первую группу вошли 45 пациентов с вышеуказанными формами патологии, в комплексном лечении которых использовался иммуномодуляторный препарат «Ликопид» (РФ), который применялся сублингвально у пациентов в возрасте от 2 до 14 лет в дозировке по 1 мг за 30 минут до еды двукратно в день на протяжении 10 суток.

Во 2-ю группу включены 33 пациента со среднетяжелой и тяжелой формами патологии, в лечении которых использовалось только базисное лечение.

Обе наблюдаемые группы были сопоставимы между собой по половозрастным характеристикам.

Результаты проведенной терапии у пациентов со скарлатиной оценивались по таким критериям, как: длительность интоксикационных проявлений, период ликвидации высыпаний, ангины, а также частота развития различных осложнений. Для сравнительной оценки эффективности комплексной иммунохимиотерапии и базисной терапии были изучены следующие параметры: показатели клеточного и гуморального иммунитета, а также продуктов ПОЛ. Эти исследования проводились при поступлении больных в стационар – в остром периоде болезни и в период реконвалесценции.

Продолжительность основных клинических симптомов у больных обеих групп наблюдений представлена в таблице 5.1.

Результаты проведенных исследований показали, что включение иммуностропного препарата – ликопида в комплексную терапию больных основной группы ускоряло клиническое выздоровление. Включение ликопида в

терапию больным первой группы позволило добиться более ранней, чем во второй группе, нормализации температуры тела ($p < 0,001$).

Таблица 5.1. - Продолжительность основных клинических симптомов у больных при различных методов лечения, (на день лечения) ($M \pm m$)

Клинические проявления	Иммунохимиотерапия (n=45)	Базисная терапия(n=33)	p
Длительность лихорадки	1,96±0,21	3,0±0,25	<0,001
Слабость	3,78±0,17	5,76±0,23	<0,001
Нарушение сна	1,03±0,15	2,37±0,26	<0,001
Тошнота	2,13±0,18	4,03±0,24	<0,001
Рвота	1,33±0,08	,06±0,12	<0,001
Нарушение аппетита	2,64±0,16	4,42±0,22	<0,001
Головные боли	2,18±0,22	4,52±0,37	<0,001
Мелкоточечная сыпь с типичной локализацией	3,91±0,18	4,21±0,22	>0,05
На фоне гиперемии	2,84±0,17	3,18±0,22	>0,05
Симптом Филатова	3,98±0,19	4,27±0,22	>0,05
Симптом Пастиа	3,91±0,57	4,55±0,62	>0,05
Зуд кожи	1,42±0,16	3,3±0,27	<0,001
Боли в горле	2,18±0,11	3,67±0,16	<0,001
Ангина	4,09±0,15	5,76±0,17	<0,001
Увеличение лимф. узлов	4,51±0,18	6,03±0,16	<0,001
Шелушение кожи	3,59±0,37	4,28±0,39	>0,05
Симпатикус-фаза	2,73±0,16	3,09±0,19	>0,05
Увеличение печени	2,84±0,26	4,79±0,5	<0,01
Обложенность языка	1,11±0,16	1,05±0,15	>0,05
Малиновый язык	6,24±0,27	6,24±0,33	>0,05
Систолический шум	2,93±0,31	3,39±0,56	>0,05
боли и отёки в суставах	2,07±0,05	3,87±0,27	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между видами терапии (по U-критерию Манна-Уитни)

Также наблюдалось достоверное сокращение сроков исчезновения симптомов интоксикации и местного воспалительного процесса в зеве у больных первой группы.

Так, слабость исчезла у больных первой группы на $3,78 \pm 0,17$ сутки от момента начала применения лечения, у пациентов второй группы этот показатель составил $5,76 \pm 0,23$ сутки ($p < 0,001$).

Полное исчезновение головных болей в первой группе пациентов отмечалось на $2,18 \pm 0,22$ сутки после начала проведения лечения, у пациентов второй группы этот показатель составил $4,52 \pm 0,37$ сутки ($p < 0,001$).

Продолжительность других симптомов интоксикации – тошнота, рвота, нарушение сна и аппетита, также были достоверно короче у больных первой группы ($p<0,001$).

Среди пациентов первой группы острый тонзиллит также достоверно быстрее подвергался обратному развитию: боли в горле у больных первой группы исчезли на $2,18\pm0,11$ день ($p<0,001$), а во второй группе на $3,67\pm0,16$ день терапии, ангина исчезла в среднем на $4,09\pm0,15$ день ($p<0,001$) терапии у больных первой группы и на $5,76\pm0,17$ день лечения во второй группе, регионарный лимфаденит также исчезал быстрее у больных первой группы ($p<0,001$).

Сроки исчезновения сыпи были одинаковыми у обеих групп. Зуд кожи исчезал быстрее у больных первой группы.

Типичные изменения языка также были одинаковы в обеих группах. Сокращение размеров печени также быстрее происходило у больных первой группы ($p<0,001$).

Стоит отметить, что среди пациентов, получающих сочетанную иммунохимиотерапию, частота развития осложнений была низкой по сравнению с группой детей, получивших только базисную терапию. Так, у двух больных первой группы были отмечены осложнения в виде пиелонефрита и лимфаденита. Наряду с этим, у восьми больных второй группы наблюдались следующие осложнения: лимфаденит у 3 больных, стоматит у одного больного, пиелонефрит у двух больных, бронхопневмония также в двух случаях.

Таким образом, анализируя основные клинические симптомы скарлатины у детей, установлена высокая клиническая эффективность ликопида в терапии скарлатины, так как у группы больных, получивших комплексную иммунохимиотерапию быстрее наступило выздоровление по сравнению с группой, получившей только базисную терапию, также снизилась частота развития осложнений.

Наряду с высокой клинической эффективностью ликопида, установлена его безопасность, отсутствие при применении побочных эффектов, что позволяет рекомендовать препарат в комплексной терапии скарлатины у детей.

Клиническая эффективность ликопида сопровождалась иммунокорригирующим его влиянием на различные звенья иммунной системы.

Динамические изменения основных параметров иммунной системы у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формами заболевания с учетом способа их терапии отражены в таблице 5.2.

Результаты исследования показали, что в остром периоде патологии (перед проведением терапии) не было выявлено достоверной разницы у обеих групп, свидетельствующей о сопоставимости сравниваемых групп.

Таблица 5.2. - Показатели иммунного статуса у больных скарлатиной при различных методах лечения

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Иммунотерапия (n=45)		Р	Базис-терапия (33)		Р
		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Ig M	1,17±0,13	1,13±0,09	2,59±0,3 ^{###}	<0,001	1,07±0,09	1,38±0,1 ^{***}	<0,01
Ig A	1,11±0,15	0,98±0,09	1,93±0,3 [#]	<0,001	0,88±0,08	1,14±0,08 ^{***}	<0,01
Ig G	9,85±1,51	6,09±0,6 ^{##}	12,58±0,8 ^{##}	<0,001	5,7±0,34 ^{##}	8,97±0,6 ^{***}	<0,001
CD 3	60,2±5,1	41,53±0,7 ^{##}	62,58±0,7	<0,001	42,14±0,9 ^{##}	49,87±1,2 ^{***}	<0,001
CD 4	46,8±5,21	26,04±0,4 ^{##}	39,0±0,5	<0,001	25,67±0,5 ^{##}	31,58±0,9 ^{***, #}	<0,001
CD 8	20,34±3,0	15,31±0,5	20,31±0,3	<0,001	15,3±0,6	19,51±0,55	<0,001
CD 20	18,24±1,7	19,02±0,4	24,0±0,6 ^{###}	<0,001	18,86±0,4	21,56±0,5 ^{*, #}	<0,001
CD 95	30,13±4,3	19,69±0,4 [#]	28,8±0,6	<0,001	20,26±0,7 [#]	21,91±0,7 ^{***, #}	>0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в период разгара (по Т-критерию Вилкоксона); * р<0,05, ** р<0,01, *** р<0,001 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при иммунотерапии (по U-критерию Манна-Уитни); # р<0,05; ## р<0,01; ### р<0,001 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

К периоду реконвалесценции на фоне проведения терапии наблюдалось повышение концентрации Т-клеток и их субпопуляций у больных первой группы, что выражалось в достоверном повышении количества Т-лимфоцитов (CD3+) (62,58±0,7 против 49,87±1,17%, р<0,001) и их субпопуляций – CD4+ (39,0±0,55 против 31,58±0,9%, р<0,001), CD20+ (24,0±0,56 против 21,56±0,54%, р<0,01).

В период реконвалесценции на фоне терапии с включением ликопида, в отличие от базисного лечения, также отмечалось достоверное возрастание концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М, G (1,93±0,29 против

$1,14 \pm 0,08 \text{ г/л}$, $p < 0,001$; $2,59 \pm 0,29$ против $1,38 \pm 0,1 \text{ г/л}$, $p < 0,001$; $12,58 \pm 0,77$ против $8,97 \pm 0,63 \text{ г/л}$, $p < 0,001$) (Рисунок 5.1).

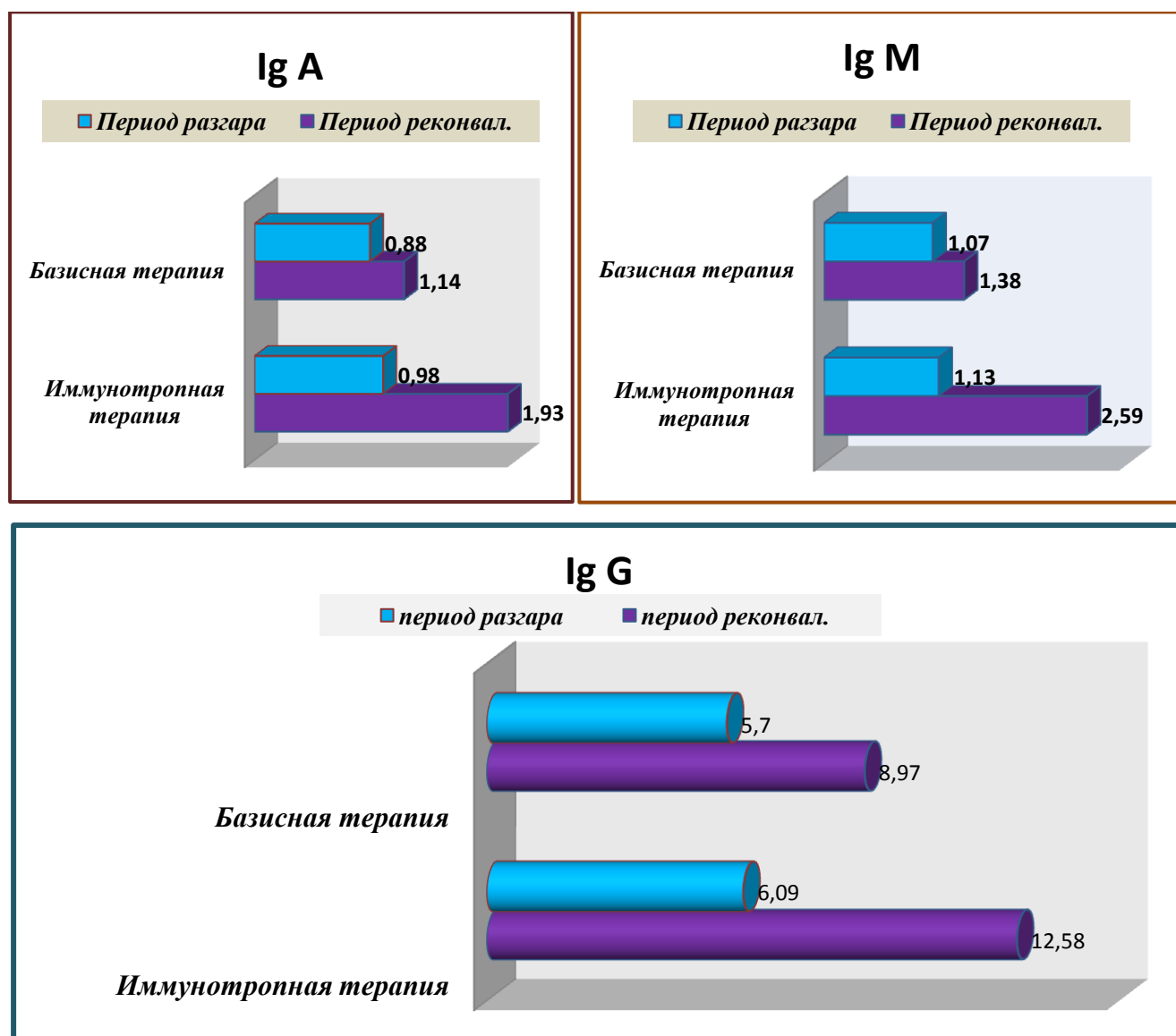


Рисунок 5.1. - Показатели гуморального иммунитета больных скарлатиной при различных методах лечения

Следовательно, иммунокорригирующее лечение с использованием ликопида показало хорошие результаты, приводило к более раннему выведению из организма патогенов и способствовало восстановлению иммунного статуса у данных пациентов.

В результате проведенного исследования нами была выявлена роль оксидативного стресса и антиоксидантной защиты в механизмах развития

инфекционного процесса у детей при скарлатине. Интенсивность свободнорадикальных процессов отражала тяжесть заболевания, чем тяжелее протекало заболевание, тем выраженнее повышался уровень МДА. Активация процессов липопероксидации на фоне истощения АОЗ является одним из механизмов патогенеза развития болезни, что требует проведения адекватной терапии.

Динамические изменения показателей ПОЛ и АОЗ у наблюдаемых пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формами патологии, в зависимости от способа применяемой терапии, отражены в таблице 5.3.

Таблица 5.3. - Показатели ПОЛ и АОЗ на фоне проведения различных методах лечения

Показатель	МДА (мкмоль/л)	СОД (усл. ед.)	Аск-я кислота(ммоль/л)
Контрольная группа (n=15)	1,21±0,05	17,62±1,13	79,42±4,51
I. Иммунохимиотерапия (n=15) Разгар болезни	4,0±0,14 ^{###,**}	8,6±0,1 ^{###}	39,14±0,35 ^{###}
Период реконвалесценции	1,88±0,13 ^{##}	16,24±0,08 ^{***}	75,02±0,75 ^{**}
р	<0,001	<0,001	<0,001
II. Базисная терапия (n=15) Разгар болезни	3,05±0,34 ^{###}	8,45±0,12 ^{###}	39,23±2,85 ^{###}
Период реконвалесценции	2,14±0,27 ^{##}	12,17±0,14 ^{###}	66,72±1,07 ^{###}
р	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в период разгара (по Т-критерию Вилкоксона); ** р<0,01, *** р<0,001 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при базисной терапии (по U-критерию Манна-Уитни); # р<0,05, ## р<0,01, ### р<0,001 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из таблицы 5.3, к периоду реконвалесценции концентрация МДА у больных первой группы снижалась до 1,88±0,13 мкмоль/л, наряду с этим во второй группе была снижена до 2,14±0,27 мкмоль/мл.

Было установлено, что более раннее повышение активности супероксиддисмутазы отмечалось в первой группе наблюдаемых пациентов, где применялась иммунохимиотерапия - 16,24±0,08, тогда как во второй группы

пациентов, где применялось базисное лечение, этот показатель составил $12,17 \pm 0,14$ усл. ед. ($p < 0,001$).

Также к периоду реконвалесценции у больных первой группы концентрация аскорбиновой кислоты в сыворотке крови достоверно повышалась как по сравнению с предыдущим периодом заболевания ($p < 0,001$), так и по отношению ко второй группе больных ($p < 0,01$).

Таким образом, применение ликопида в терапии скарлатины у детей позволило добиться более ранней нормализации иммунных нарушений, а также оксидантно-антиоксидантного статуса.

Учитывая наличие иммунодефицитного состояния при тяжёлой форме данного заболевания патогенетически обоснованным считается использование современных иммуномодуляторных препаратов, а именно ликопида, о чем свидетельствует снижение удельного веса осложнений.

Обсуждение результатов

Стрептококковые инфекции группы А считаются одними из наиболее распространённых инфекционных заболеваний в мире. Среди этих инфекций у детей особое место занимает скарлатина.

Несмотря на достижения по лечению больных стрептококковой инфекцией, применение современных этиотропных препаратов, продолжается регистрация среднетяжёлых и тяжёлых форм скарлатины, с риском развития осложнений и летальных исходов.

Скарлатина приводит к развитию гнойно-септических осложнений, таких как лимфаденит, отит, синусит, пневмония, септицемия, септикопиемия, а также и иммунопатологических осложнений – инфекционно-аллергический миокардит, острая ревматическая лихорадка, острый постстрептококковый гломерулонефрит, васкулиты, синдром PANDAS [107,150,29,44,74]. Данные осложнения требуют своевременной и длительной терапии в стационарных условиях, и чаще приводят к инвалидизации больного.

Таким образом, распространённость, огромные социально-экономические ущербы, связанные с лечением больных с осложнениями болезни, требуют более детального изучения скарлатины.

Также учитывая тот факт, что исходы и течение инфекционных заболеваний, зависят от адекватности формирующихся иммунных механизмов, представляло интерес изучение иммунологических закономерностей при скарлатине у детей в различных возрастных группах.

Кроме того, в доступной научной литературе не достаточно были отражены данные по изменениям оксидативно-антиоксидантной системы в ходе инфекционного процесса при скарлатине. Установление иммунологических закономерностей во взаимосвязи с клиническими особенностями, течением заболевания и процессом перекисного окисления липидов клеточных мембран послужило основанием для выполнения данного исследования.

Для решения поставленных задач нами были проведены комплексное исследование клинико-лабораторных показателей у 158 детей, больных скарлатиной, госпитализированных в детские инфекционные отделения ГМЦ г. Душанбе в период с 2017-2019 гг. Диагноз скарлатины был подтвержден бактериологическим исследованием – мазок из зева на СГА.

Было проведено комплексное исследование состояния клеточного и гуморального иммунитета у 88 больных детей и состояние ПОЛ и АОЗ у 30 больных в зависимости от форм тяжести и стадии патологического процесса. В качестве контроля были исследованы 20 практически здоровых детей, которые были сопоставимыми с основной группой детей по поло-возрастным характеристикам. Также были изучены возрастные особенности иммунных нарушений при скарлатине в зависимости от стадии болезни.

Проведена оценка клинико-иммунологической эффективности комплексного лечения с использованием ликопида у 45 пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формами патологии, главным образом, среди детей дошкольного и школьного возрастов.

Наряду с клинической эффективностью комплексной иммунохимиотерапии также были оценены показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета и содержания продуктов ПОЛ в зависимости от тяжести болезни.

Среди исследуемых нами 158 пациентов со скарлатиной в возрасте от 1 до 3 лет было 32 (20,2%) ребенка, в возрасте от 3 до 7 лет – 91 (57,6%) ребёнок, в возрастную группу 7- 15 лет вошли 35 (22,2%) детей. Данные показатели оказались сопоставимыми с данными других авторов [140,118,83,88].

Пациентов с лёгкой формой патологии было 16 (10,1%), со среднетяжёлой формой патологии было 108 (68,4%) пациентов, а с тяжёлой формой патологии было 34 (21,5%) пациента. Было установлено, что лёгкая форма патологии отмечена у 18,75% детей раннего возраста и 11% детей дошкольного возраста, а в группе пациентов школьного возраста чаще отмечались случаи среднетяжёлой формы скарлатины (60% наблюдений) и тяжёлой формы патологии (40% наблюдений).

Стоит подчеркнуть, что удельный вес тяжёлых форм патологии у детей школьного возраста (40%) была достоверно выше, чем у детей раннего и дошкольного возрастов (9,4% и 18,7% соответственно, $p < 0,05$).

Анализ клинических данных показал, что во всех случаях заболевание имело острое начало, максимальная выраженность клинических проявлений отмечалась уже в 1-2 сутки болезни. Начальный период болезни анамнестически был установлен у большинства больных и в среднем его длительность составила от несколько часов до двух дней.

Заболевание протекало на фоне субфебрильной температуры тела у 25 (15,8%) больных, фебрильной у 119 (74,4%) детей, пиретической у 14 (10,6%) больных.

Период разгара болезни характеризовался наличием всех основных симптомов скарлатины – интоксикационный синдром, сыпь, ангина с регионарным лимфаденитом, выраженность которых зависела от форм тяжести инфекционного процесса. Практически у большинства пациентов отмечались такие проявления, как головная боль (80,4%), нарушение аппетита (76,6%), нарушение сна (50,6%), тошнота и рвота (75,3% и 72,8% соответственно). При тяжёлых формах болезни наблюдались судороги (1,9%), нарушение сознания разной степени (3,2%), диарея (8,9%).

Сыпь наблюдалась у всех больных, она по морфологии мелкоточечная. Интенсивность сыпи зависела от тяжести болезни, при тяжёлой форме болезни сыпь была обильная, иногда с цианотичным оттенком, нередко геморрагическая. Белый дермографизм был положительным. Бледный носогубный треугольник был отмечен у большинства (88,6%) больных детей. Линии Пастиа в местах естественных складок наблюдались у 32,9% больных детей. У 82,3% больных высыпания сопровождалась зудом кожи.

У 71,5% больных скарлатиной в конце первой, в начале второй недели болезни наблюдалось шелушение кожи.

Местный воспалительный процесс в зеве проявлялся болями в горле (85,4%), чаще лакунарной и фолликулярной ангиной (83,6%), реже катаральной

ангиной (16,4%) и регионарным лимфаденитом (79,1%), выраженность которого зависела от тяжести патологического процесса.

Малиновый язык наблюдался у 80,4% больных. Гепатомегалия была констатирована у 14,3 % детей.

В основном в первые 5 дней болезни преобладала симпатикус-фаза. В клинической картине скарлатины не наблюдался переход симпатикус фазы на вагус, что согласуется с данными литературы [76, 12]. Систолический шум на верхушке сердца выслушивался у 11,4% больных.

Транзиторная лейкоцитурия и протеинурия, а также эритроцитурия были выявлены в 23,4% случаев.

Осложнения были диагностированы у 31 (19,6%) больного со среднетяжёлой и тяжёлой формами болезни. Из осложнений наблюдались: лимфаденит – 4 (2,5%), токсический миокардит – 4 (2,5%), бронхопневмония – 6 (3,8%), кардиопатия – 6 (3,8%), стоматит – 3 (1,9%), пиелонефрит – 4 (2,5%), полиартрит – 2 (1,26%), моноартрит – 1 (0,63%) и стрептодермия – 1 (0,63%).

25 больным со среднетяжёлой и тяжёлой формой скарлатины проводилось электрокардиографическое исследование, только у 7 больных отмечались нарушения на ЭКГ. Были отмечены – синусовая тахикардия, нарушение процесса реполяризации, неполная блокада правой ножки пучка Гисса.

Гематологические исследования крови были проведены всем больным в момент поступления в стационар. Анализ результатов гематологического обследования в период разгара болезни выявил типичные признаки бактериальной инфекции – лейкоцитоз, нейтрофиллёз, со сдвигом формулы влево, лимфопения, моноцитоз и ускоренная СОЭ. Выраженность изменения со стороны периферической картины крови также зависела от форм тяжести болезни.

Обобщая вышеуказанное, можно констатировать, что скарлатина у детей в Республике Таджикистан характеризуется острым началом, наличием всех основных симптомов с преобладанием среднетяжёлых форм болезни (68,3%), что совпадает с данными литературных источников [4,7,23,81,67,47,66,82,12].

Преобладание среднетяжёлых форм, а также наличие тяжёлых форм болезни в нашем исследовании мы связываем с поздним поступлением больных в стационар и, следовательно, поздним началом лечения.

Сравнительный анализ клинического течения скарлатины у детей различных возрастных групп показал, что тяжёлые формы болезни чаще с развитием осложнений встречались у детей школьного возраста.

У детей раннего возраста скарлатина характеризовалась острым началом болезни с повышением температуры тела до фебрильных (56,2%), иногда до субфебрильных и пиретических цифр (37,5% и 6,25%). У детей раннего возраста скарлатина протекала, преимущественно, в среднетяжелой форме (71,9%), реже в лёгкой и тяжёлой форме (18,75% и 9,4% соответственно).

Симптомы интоксикации характеризовались слабостью, нарушением сна и аппетита, головной болью (34,4; 37,5; 31,2 и 28,1% соответственно), тошнотой (28,1%), рвотой (25%). У 43,7% больных также было отмечено беспокойство. У детей раннего возраста в отличие от других возрастных групп не наблюдались такие симптомы как судороги, нарушение сознания, боли в конечностях, в животе, а также диарея.

Боли в горле достоверно реже наблюдались у детей раннего возраста в отличие от других возрастных групп. У половины обследованных больных раннего возраста ангина носила катаральный характер. Регионарный лимфаденит был отмечен у 12,5% больных.

Сыпь чаще была необильная (71,8%), на фоне гиперемии кожи, иногда на неизменном фоне кожи (18,75%), с типичной локализацией была отмечена у всех больных. Линии Пастиа наблюдались у 34,4% больных. Бледный носогубный треугольник был выявлен у 68,7% больных, что достоверно ниже частоты встречаемости таковых у других возрастных групп.

На второй неделе болезни наблюдалось шелушение кожи у 12,5% больных. «Малиновый язык» наблюдался у 15,6% больных данного возраста. Увеличение печени было отмечено у 9,4% больных. Эти симптомы встречались достоверно чаще у больных других возрастных групп.

В остром периоде болезни в среднем в первые 5 дней преобладала симпатикус-фаза, в виде повышения АД (31,2%), тахикардии, громкости сердечных тонов (62,5%), а также белым дермографизмом у всех больных. Систолический шум на верхушке сердца выслушивался у 6,3% больных.

У пациентов раннего возраста в 81,2% случаев течение заболевания было гладким, а в других случаях отмечалось присоединение различных осложнений: пневмонии (3,1%), лимфаденита (3,1%), кардиопатии (3,1%) и стоматита (9,4%).

Среди пациентов дошкольного возраста в 70,3% случаев течение заболевания было среднетяжёлым. В остальных 11% и 18,7% случаев течение скарлатины было лёгким и тяжёлым. Во всех случаях наблюдалось острое начало скарлатины, при этом увеличение температуры тела до фебрильных значений наблюдалось у 73,6% детей, реже она повышалась до субфебрильных (17,6%) и перитических цифр (8,8%). В 85,7% случаев у пациентов отмечалось наличие слабости, в 83,5% случаев отмечалась тошнота, в 81,3% случаев присоединялась рвота, у 92,3% детей отмечалось появление головных болей, расстройство сна отмечалось у 85,7% детей, нарушение аппетита отмечено в 83,5% случаев, боли в конечностях – в 25,3% случаев.

У детей дошкольного возраста в отличие от детей раннего возраста достоверно чаще наблюдались симптом Филатова и шелушение кожи ($p_1 < 0,01$). У всех больных в первые 5 дней болезни также была отмечена симпатикус-фаза. Систолический шум на верхушке сердца отмечался у 7,7% больных.

Желудочно-кишечные симптомы, такие как тошнота, рвота, малиновый язык достоверно чаще наблюдались у детей дошкольного возраста в отличие от детей раннего возраста. Увеличение печени наблюдалось в 14,3% случаев.

У детей дошкольного возраста заболевание имело гладкое течение в 81,3% случаев, не гладкое – в 18,7% случаев.

У детей школьного возраста заболевание имело острое начало с повышением температуры тела до фебрильных цифр у большинства больных и редко до пиретических и субфебрильных цифрах (11,4%; 5,7%).

У данных детей течение скарлатины в 60% случаев было среднетяжелым, в 40% случаев наблюдалась тяжёлая форма патологии, что было статистически значимо выше, чем в группе пациентов раннего возраста (9,4% наблюдений) и дошкольного (18,7% наблюдений, $p < 0,05$).

Все характерные клинические симптомы болезни были очень ярко выражены – симптомы интоксикации, сыпь, острый тонзиллит с регионарным лимфаденитом.

Регистрировались такие симптомы, как судороги (2,85%), нарушение сознания разной степени выраженности (8,6%), диарея (28,6%), не выявленные у детей раннего и дошкольного возраста.

Местный воспалительный процесс в зеве проявлялся болями в горле (97,1%), гнойной ангиной, выраженным регионарным лимфаденитом.

Сыпь была обильная, на фоне яркой гиперемии кожи, иногда с цианотичным оттенком, нередко геморрагическая.

У всех больных в первые 5-6 дней болезни также была отмечена симпатикус-фаза, в виде повышения АД, тахикардии, громкости сердечных тонов, белым дермографизмом. Систолический шум на верхушке сердца также достоверно чаще выслушивался в отличие от других возрастных групп.

По сравнению с другими возрастными группами изменения со стороны кардиоваскулярной гастроинтестинальной системы у детей школьного возраста были выраженными.

У детей школьного возраста в основном отмечались такие осложнения, как миокардит (8,55%), пневмония (2,85%), пиелонефрит (2,85%), лимфаденит (2,85%) и кардиопатия (2,85%), полиартрит (2,85%).

Обобщая данную главу можно считать, что скарлатина у детей на современном этапе характеризовалась острым началом заболевания, с преобладанием среднетяжёлых форм болезни (68,4%). Практически во всех возрастных группах встречалась среднетяжёлая форма болезни – в 71,9% случаев среди пациентов раннего возраста, в 70,3% случаев среди детей дошкольного

возраста и в 60% случаев среди детей школьного возраста. Тяжёлое течение заболевания наблюдалось у 40% пациентов школьного возраста.

Анализируя клинические особенности скарлатины у детей различных возрастных групп необходимо отметить, что скарлатина у детей, на современном этапе, до сих пор сохраняет свои типичные клинические проявления. Чем старше ребенок, тем чаще наблюдалось наличие выраженных интоксикационных проявлений, высыпаний, повышалось число случаев развития острого тонзиллита с воспалительным поражением регионарных лимфатических узлов, нарушения кардиоваскулярной и гастроинтестинальной системы. Среди пациентов раннего возраста скарлатина наблюдался ряд особенностей: симптомы интоксикации были не ярко выраженными, мелкоточечная сыпь была не яркая, редкостью стало развитие регионарного лимфаденита, шелушение кожи, малинового языка.

Терапия в большинстве случаев была эффективной, летальных исходов не было.

У наблюдаемых нами пациентов со скарлатиной при сравнении с контрольными показателями наблюдался сдвиг показателей как со стороны клеточного иммунитета, так и гуморального, при этом их выраженность зависела от тяжести патологии и периода заболевания. У пациентов с легкой формой заболевания в период разгара отмечалось статистически значимое уменьшение количества зрелых Т-лимфоцитов и Т-хелперов (CD 4+) при сравнении с контрольными показателями (CD 3– $45,7 \pm 1,75$ против $60,2 \pm 5,1\%$, $p < 0,05$; CD 4 – $27,7 \pm 0,99$ против $46,8 \pm 5,21\%$, $p < 0,01$), при сохранном уровне CD8+, CD20+ и CD95+. К периоду реконвалесценции у больных с легкой формой болезни наблюдалось достоверное повышение исходно сниженного содержания Т-лимфоцитов ($p < 0,05$) на фоне низкого содержания Т-хелперов (CD4+).

При изучении состояния гуморального звена иммунитета у больных с легкой формой скарлатины было установлено, что как в разгар болезни, так и в период реконвалесценции концентрация сывороточных Ig A и M не отличалась от таковых показателей здоровых детей. А концентрация Ig G в сыворотке крови была достоверна ниже по сравнению с показателями здоровых детей ($p < 0,05$), со

статистически значимым увеличением показателей к периоду реконвалесценции ($p < 0,01$), что, скорее всего, связано с процессом элиминации возбудителя и адекватным иммуногенезом.

При среднетяжёлой форме скарлатины в разгар болезни наблюдалось снижение количества CD 3+ и CD 4+ и CD 8+ по сравнению с показателями здоровых детей ($p_k < 0,001$; $p_k < 0,05$). К периоду реконвалесценции отмечалось достоверное повышение количества CD 3+, CD 4+ и CD 8+ в динамике болезни, но все еще сохранялся достоверно низкий по сравнению с контрольной группой уровень CD 3+ CD 4+.

Гуморальное звено иммунитета при среднетяжёлой форме скарлатины в остром периоде болезни характеризовалось достоверно низкими показателями сывороточного Ig G ($p_k < 0,001$) и Ig A ($p_k < 0,05$) по сравнению с контрольными значениями. Концентрация Ig M не отличалась от таковых у контрольной группы, что также свидетельствует о низкой продукции этого класса антител. В период реконвалесценции наблюдалась активация гуморального звена иммунитета.

При тяжёлых формах в остром периоде болезни было выявлено более выраженное угнетение показателей клеточного звена иммунитета, достоверно отличающиеся как от контрольной группы, так и от легкой формы болезни. Достоверной разницы по сравнению со среднетяжёлой формой болезни не было выявлено. К периоду реконвалесценции было отмечено достоверное повышение количества CD 3+, CD 4+ и CD 8+ по сравнению с предыдущим периодом болезни ($p < 0,05$), однако количество CD 3+ и CD 4+ оставалось достоверно сниженным по сравнению с показателями здоровых детей ($p_k < 0,05$; $p_k < 0,01$).

Депрессия клеточного звена иммунитета затрагивала и гуморальные механизмы защиты. Так при тяжёлых формах болезни выявлено достоверно выраженное угнетение синтеза ранних антител ($p_k < 0,05$), а также снижение концентрации Ig A ($p_k < 0,05$) и Ig G ($p_k < 0,01$) в сыворотке крови по сравнению с показателями здоровых детей. Поздний синтез антител связан с тем, что экзотоксин стрептококка угнетает активность системы фагоцитоза и, следовательно, происходит нарушение кооперативных взаимодействий клеток

иммунной системы [73,99,79,59,13]. Так можно считать, что степень тяжести нарушений иммуногенеза отражала степень тяжести заболевания.

Полученные нами результаты показали, что иммунологические сдвиги при скарлатине у детей характеризовались выраженным изменением иммунного гомеостаза, в виде депрессии клеточного звена иммунитета, способствующих развитию негладкого течения болезни, что свидетельствует о наличии иммунологической недостаточности в патогенезе скарлатины.

Выявлена обратная корреляционная связь между показателями концентрации иммуноглобулинов и тяжестью болезни, т.е. с увеличением тяжести болезни уменьшается уровень сывороточных иммуноглобулинов.

Обращают на себя внимание угнетение показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета при среднетяжёлых и тяжёлых формах болезни, что определяет целесообразность проведения адекватной иммунокорригирующей терапии при данных формах тяжести болезни.

Особый интерес представляло изучение нарушений иммунного статуса у детей различных возрастных групп.

Так у **детей раннего возраста** в период разгара заболевания отмечалось более выраженное изменение со стороны клеточного иммунитета - CD 3+. CD4+ и CD8+, при сохранённом уровне CD20+ и CD 95+.

К периоду реконвалесценции отмечалось достоверное повышение уровня CD 3+ CD4+ и CD8+ по сравнению с предыдущим периодом болезни, однако уровень CD4+ и CD8+ оставался достоверно сниженным по сравнению с показателями здоровых детей ($p_k < 0,001$, $p_k < 0,05$).

У детей данного возраста как в разгар болезни, так и в период реконвалесценции отмечалось достоверное повышение содержания Ig M по отношению к контрольной группе ($p_k < 0,05$), однако, достоверных различий в содержании Ig A не было выявлено. Концентрация иммуноглобулина G достоверно была ниже по сравнению с контрольной группой ($6,49 \pm 0,84$ против $10,8 \pm 1,1$ г/л в контрольной группе, $p_k < 0,05$), а в периоде реконвалесценции было

отмечено возрастание содержания основных классов сывороточных иммуноглобулинов (А и G).

В группе **детей дошкольного возраста** также были выявлены статистически значимые различия иммунологических показателей по сравнению с контрольной группой. Так, в разгар болезни было снижено содержание CD 3+ и CD4+ по сравнению с контрольной группой ($p_k < 0,05$, $p_k < 0,01$), а в период реконвалесценции данные показатели повысились, однако, не достигли значений контрольной группы, что согласуется с данными литературы [56]. При изучении концентрации иммуноглобулинов (А, М и G) существенных различий по отношению к контрольной группе не было выявлено, в то же время в период реконвалесценции было отмечено достоверное повышение данных показателей в динамике болезни.

У **детей школьного возраста** в периоды разгара и реконвалесценции отмечалось достоверное снижение уровня CD3+ и CD4+ при относительно сохранном уровне CD8+, CD20+ и CD95+. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов А и М в период разгара болезни у детей школьного возраста, в отличие от детей раннего и дошкольного возраста, имела тенденцию к снижению, а концентрация иммуноглобулина G была достоверно снижена по сравнению с контрольной группой ($p_k < 0,001$). В период реконвалесценции данные показатели возрастали до уровней нормальных значений.

Анализ полученных результатов показал достаточно разнонаправленное изменение иммунного статуса у детей различных возрастных групп. Так, у детей раннего возраста иммунологические изменения проявлялись в виде первичного иммунного ответа, что согласуется с данными В.В. Леванович и соавт [103], С. В. Пустынникова с соавт. [76,95] и других авторов [25,26].

У **детей школьного возраста** были отмечены наиболее выраженные изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, так как в данной возрастной группе заболевание чаще протекало в тяжёлой форме, а также в 22,8% случаев регистрировалось негладкое течение болезни

При скарлатине также наблюдалось повышение содержания МДА в сыворотке крови при нарастании тяжести болезни, достигающее максимальных цифр при тяжёлых формах болезни. И идентично уровню ПОЛ снижалась активность антиоксидантов – СОД и аскорбиновая кислота в сыворотке крови. В период реконвалесценции отмечалось снижение содержания вторичных продуктов перекисления – МДА, который, однако, не достигал контрольных величин, следовательно, и повышались концентрации СОД и аскорбиновой кислоты в сыворотке крови, но при тяжёлых формах оставались достоверно сниженным по сравнению с контрольной группой.

Длительно сохраняющийся дисбаланс в системе ПОЛ/АОЗ при тяжёлых формах болезни может быть ответственным за развитие осложнений.

Обращают на себя внимание угнетение показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета при среднетяжёлых и тяжёлых формах болезни, что определяет целесообразность проведения адекватной иммунокорригирующей терапии при данных формах тяжести болезни. С этой целью к базисной терапии был подключен препарат «Ликопид». Был проведен сравнительный анализ эффективности комплексной терапии в сопоставлении с традиционными методами лечения.

Все пациенты были нами распределены на 2 группы в зависимости от применяемого лечения. Результаты применения комплексного иммунного–антиоксидантного лечения в сочетании с химиотерапией изучались у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами скарлатины, главным образом, среди пациентов в возрасте 2-14 лет.

В первую группу вошли 45 пациентов с вышеуказанными формами патологии, в комплексном лечении которых использовался иммуномодуляторный препарат «Ликопид» (РФ), который применялся сублингвально у пациентов в возрасте от 2 до 14 лет в дозировке по 1 мг за 30 минут до еды двукратно в день на протяжении 10 суток.

Во 2-ю группу включены 33 пациента со среднетяжёлой и тяжёлой формами патологии, в лечении которых использовалось только базисное лечение.

Обе наблюдаемые группы были сопоставимы между собой по половозрастным характеристикам.

Результаты проведенной терапии у пациентов со скарлатиной оценивались по таким критериям, как: длительность интоксикационных проявлений, период ликвидации высыпаний, ангины, а также частота развития различных осложнений.

Для сравнительной оценки эффективности комплексной иммунохимиотерапии и базисной терапии были изучены следующие параметры: показатели клеточного и гуморального иммунитета, а также продуктов ПОЛ.

Результаты проведенных исследований показали, что включение иммуностропного препарата – ликопида в комплексную терапию больных основной группы ускоряло клиническое выздоровление. Включение ликопида в терапию больным первой группы позволило добиться более ранней, чем второй группы, нормализации температуры тела ($p < 0,001$).

Также наблюдалось достоверное сокращение сроков исчезновения симптомов интоксикации и местный воспалительный процесс в зеве у больных первой группы.

Продолжительность симптомов интоксикации – слабость, головные боли, тошнота, рвота, нарушение сна и аппетита, также достоверно была короче у больных первой группы ($p < 0,001$) по сравнению с второй группой.

У больных первой группы по сравнению со второй группой острый тонзиллит также достоверно быстрее подвергался обратному развитию ($p < 0,001$). Сроки исчезновения сыпи были одинаковыми у обеих групп. Зуд кожи исчезал быстрее у больных первой группы. Типичные изменения языка также были одинаковыми в обеих группах. Сокращение размеров печени также быстрее происходило у больных первой группы ($p < 0,001$).

Стоит отметить, что среди пациентов, получающих сочетанную иммунохимиотерапию, частота развития осложнений была низкой по сравнению с группой детей, получивших только базисную терапию.

Клиническая эффективность комплексной иммунохимиотерапии сопровождалась иммунокорригирующим его влиянием на различные звенья иммунной системы.

Анализ сравнительных исследований показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета показал, что в остром периоде болезни (до начала лечения) не было выявлено достоверной разницы у обеих групп, свидетельствующие о сопоставимости сравниваемых групп.

К периоду реконвалесценции на фоне проведения терапии наблюдалось повышение концентрации Т-клеток и их субпопуляции у больных первой группы, что выражалось в достоверном повышении количества Т-лимфоцитов ($p < 0,001$) и их субпопуляции – CD4+ ($p < 0,001$), CD20+ ($p < 0,01$) по сравнению со второй группой больных.

В период реконвалесценции на фоне комплексной иммунохимиотропной терапии, в отличие от базисного лечения, также отмечалось достоверное возрастание концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М, G ($p < 0,001$).

В результате проведенного исследования нами была выявлена роль оксидативного стресса и антиоксидантной защиты в механизмах развития инфекционного процесса у детей при скарлатине. Интенсивность свободнорадикальных процессов отражала тяжесть заболевания. Активация процессов липопероксидации на фоне истощения АОЗ является одним из механизмов патогенеза развития болезни, что требует проведения адекватной терапии.

К периоду реконвалесценции концентрация МДА у больных первой группы снижалась до $1,88 \pm 0,13$ мкмоль/л, наряду с этим во второй группе была снижена до $2,14 \pm 0,27$ мкмоль/мл.

Было установлено, что более раннее повышение активности супероксиддисмутазы отмечалось в первой группе наблюдаемых пациентов, где применялась иммунохимиотерапия ($p < 0,001$). Также к периоду реконвалесценции у больных первой группы концентрация аскорбиновой кислоты в сыворотке

крови достоверно повышалась как по сравнению с предыдущим периодом болезни ($p < 0,001$), так по сравнению с второй группой больных ($p < 0,01$).

Таким образом, применение ликопида в терапии скарлатины у детей позволило добиться более ранней нормализации иммунных нарушений, а также оксидантно-антиоксидантного статуса. Также ликопид положительно влиял на течение болезни, что свидетельствует о целесообразности применения препарата в комплексной терапии скарлатины у детей.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Скарлатина у детей на современном этапе протекает преимущественно, в среднетяжёлой форме (68,4%), с характерной клинической симптоматикой без перехода симпатикус фазы на вагус и развитием осложнений в 19,6% случаев. Основными клиническими маркёрами скарлатины у детей старшего возраста являлись обильная сыпь (100%), выраженная интоксикация (100%) с развитием синдрома нейротоксикоза (14,3%), нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. У детей раннего возраста – не ярко выраженная интоксикация (37,5%), редкое развитие регионарного лимфаденита (12,5%), шелушение кожи (12,5%), малиновый язык (15,6%), яркая и обильная мелкоточечная сыпь (28,2%) [3-А, 4-А, 5-А, 10-А, 12-А, 13-А, 16-А].
2. При скарлатине установленные иммунологические сдвиги коррелируют с тяжестью патологического процесса, характеризуются, преимущественно, депрессией клеточных механизмов защиты, а при тяжёлых формах – гуморального звена иммунитета. Иммунологические сдвиги у детей раннего возраста в разгар болезни характеризуются снижением показателей клеточного звена иммунитета за счёт $CD\ 3^+$ ($40,56 \pm 1,58\%$), $CD4^+$ ($24,89 \pm 0,89\%$) и $CD8^+$ ($15,33 \pm 0,88\%$) лимфоцитов. У детей дошкольного возраста в разгар болезни снижается содержание зрелых Т-лимфоцитов ($42,46 \pm 1,18\%$) и Т-хелперов ($25,46 \pm 1,18\%$) по сравнению с контрольной группой, а в период реконвалесценции данные показатели повышаются, однако уровень $CD4^+$ не достигает значений контрольной группы. У детей школьного возраста установлено достоверное снижение количества зрелых Т-лимфоцитов и Т-хелперов, как в остром периоде ($CD\ 3^+ - 42,8 \pm 2,17\%$; $CD\ 4^+ - 26,9 \pm 1,06\%$), так и в период реконвалесценции ($CD\ 3^+ - 49,7 \pm 1,54\%$; $CD\ 4^+ - 30,8 \pm 1,12\%$), а также угнетение синтеза ранних антител (Ig M $0,89 \pm 0,21$ г/л), достоверное снижение в сыворотке крови содержания Ig G ($5,9 \pm 0,83$ г/л) и Ig A ($0,91 \pm 0,1$ г/л) по сравнению с контрольной группой [2-А, 6-А, 8-А, 14-А, 15-А].

3. Содержание прооксидантных компонентов свободнорадикального окисления (малонового диальдегида) при скарлатине у детей коррелирует с тяжестью болезни, с значительным повышением уровня при тяжёлых формах болезни ($3,41 \pm 0,36$ мкмоль/л) и постепенным снижением исследуемого показателя в период реконвалесценции ($2,37 \pm 0,27$ мкмоль/л), но не достигающего контрольных значений. У больных со среднетяжёлой формой скарлатины в остром периоде болезни отмечается снижение активности супероксиддисмутазы в 1,6 раза, а аскорбиновой кислоты в 2 раза по сравнению с контрольными значениями, с нормализацией исследуемых показателей в период реконвалесценции. Антиоксидантная система коррелирует с тяжестью патологического процесса и характеризуется значительным снижением в сыворотке крови активности супероксиддисмутазы ($8,37 \pm 0,14$ усл.ед.) и аскорбиновой кислоты ($37,83 \pm 3,54$ ммоль/л) при тяжёлой форме по сравнению с контрольной группой, а в период реконвалесценции – постепенное повышение уровня данных показателей, не достигающих контрольных величин [1-А, 7-А, 9-А].

4. Включение в терапию скарлатины иммуномодулятора ликолипид, в отличие от базисной терапии, способствует более раннему купированию основных симптомов болезни (лихорадки на $1,96 \pm 0,21$ день лечения, головной боли через $2,18 \pm 0,22$ дней, слабости - $3,78 \pm 0,17$ дней, боли в горле - $2,18 \pm 0,11$ дней, острого тонзиллита на $4,51 \pm 0,18$ день лечения), а также восстановлению состояния иммунного статуса (достоверное повышение количества зрелых Т-лимфоцитов ($62,58 \pm 0,7\%$) и их субпопуляций – CD4+ ($39,0 \pm 0,55\%$), CD20+ ($24,0 \pm 0,56\%$) в крови в период реконвалесценции) и процессов ПОЛ (раннее снижение содержания малонового диальдегида ($1,88 \pm 0,13$ мкмоль/л) и увеличение активности СОД ($16,24 \pm 0,08$ усл.ед.) и аскорбиновой кислоты ($75,02 \pm 0,75$ ммоль/л) в сыворотке крови к периоду реконвалесценции) и предотвращению возникновения осложнений ($4,4\%$ против $24,2\%$) [11-А, 17-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Возрастные особенности скарлатины у детей следует учитывать для ранней диагностики и проведения своевременного лечения скарлатины. У детей раннего возраста такие классические симптомы как регионарный лимфаденит (12,5%), шелушение кожи (12,5%), малиновый язык (15,6%), яркая и обильная мелкоточечная сыпь (28,2%) встречаются редко, в связи с чем их необходимо учитывать для диагностики болезни. У детей старшего возраста для диагностики и прогноза болезни следует учитывать выраженность интоксикации с развитием синдрома нейротоксикоза, нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.
2. При среднетяжёлых и тяжёлых формах скарлатины у детей в возрасте от 2 до 14 лет целесообразно в составе комплексной терапии применение иммуностропного препарата «Ликопид» (в форме таблеток (1 мг) сублингвально за 30 минут до еды по 1мг 2 раза в день в течение 10 дней), что способствует более раннему купированию основных симптомов болезни, восстановлению состояния иммунного и свободнорадикального статуса, предотвращению возникновения осложнений.
3. Для прогнозирования тяжести и исходов болезни, целесообразно исследование иммунного статуса и состояния ПОЛ. Раннее снижение показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также повышение концентрации продуктов ПОЛ (малоновый диальдегид) у детей со скарлатиной определяют тяжесть патологического процесса и риск развития неблагоприятных исходов болезни.

Список литературы

Список использованных источников

1. Агафонова Е. В. Нарушения клеточного иммунитета при инфекционном синдроме у детей / Е. В. Агафонова // Вестник уральской медицинской академической науки.- 2011.- Т.1.- №2.- С.84-85.
2. Активность перекисного окисления липидов и системы глутатиона в лимфоцитах крови у больных диффузным токсическим зобом / О. И. Уразова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2008.-№4.- С. 47-51.
3. Активность прооксидантной и антиоксидантной реакций в лимфоцитах крови у подростков при аутоиммунных тиреопатиях /А.В. Рогалева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. - 2008.-№8.- С. 43-46.
4. Анохин В. А. Стрептококковая инфекция у детей и подростков / В. А. Анохин // Педиатрия.- 2008.- Т. 31.-№7.- С. 8-14.
5. Антиоксидантное и прооксидантное действие аскорбиновой кислоты / Р.Л. Варданян [и др.] // Химия растительного сырья. - 2015.- № 1.- С. 113-119.
6. Артыкова Т.К. Перекисного окисления липидов и антиоксидантная защита организма у детей с вегето-сосудистой дистонией/ Т.К. Артыкова, К.И. Исмаилов// Вестник Авиценны.-2015.- №3.- С.117-120.
7. Астапов, А. А. Скарлатина у детей: учебно -методическое пособие / А. А. Астапов, Р. Н.Манкевич.- Минск: БГМУ, 2014.-26 с.
8. Бегляров, Р.О. Оценка состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей с нефротической формой гломерулонефрита / Бегляров Р.О. // Казанский медицинский журнал. - 2017.-Т.98.- № 3.- С. 370-375.
9. Белов, А.Б. Стрептококкозы в организованных коллективах. Эпидемиология и профилактика / А.Б. Белов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.- 2008.- №3 (40).- С. 25-31.

10. Белов, Б. С. А- стрептококковая инфекция на рубеже веков / Б. С. Белов // Научно-практическая ревматология.-2002.- №1.- С. 29-34.
11. Бета-гемолитический стрептококк группы А: актуальная проблема современности и перспективы ее решения /Л.С. Овчаренко [и др.] // Современная педиатрия.-2015.- Том 66.-№2.- С.32-36.
12. Богадельников, И. В. Скарлатина / И.В. Богадельников, С. А. Крамарев, Т.Н. Бездольная // О здоровье ребёнка.-2011.-Т.-30. №3.- С. 139-141.
13. Богданова, Л. В. Клеточные механизмы иммунорегуляции / Л. В. Богданова, В. В. Фомин, Я. Б. Бейкин // Вестник уральской медицинской академической науки.- 2011.- Т.1.- №2.- С. 12-13.
14. Борисов, А. Г. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы / А. Г. Борисов, А. А. Севченко, С. В. Смирнова // Сибирский медицинский журнал.-2008.-№3. выпуск 1.-С.13-18.
15. Борисов, А. Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы /А. Г.Борисов // Медицинская иммунология.-2013.-Т.15.-№1.- С.-45-50.
16. Брико Н. И. Скарлатина / Н. И. Брико // Медицинская сестра.-2012.-№7.- С.3-8.
17. Волыхина, В. Е. Супероксиддисмутаза: Структура и свойства / В. Е. Волыхина, Е. В. Шафрановская // Вестник ВГМУ. - 2009. – Т. 4.- № 8.- С. 1-18.
18. Гаврилова, О. А. Особенности процесса перекисного окисления липидов в норме и при некоторых патологических состояниях у детей / Гаврилова О. А. //ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA.- 2017.- Т.2.- № 4.- С. 15-22.
19. Гасилина, Е. С. Роль инфекций в формировании хронической болезни почек у детей / Е. С. Гасилина, О. В. Борисова, Г. В. Санталова // Практическая медицина.- 2012.- 1(56).- С. 7-12.
20. Дегтярева М.В. Итоги 10-летнего опыта применения иммуномодулятора ликопида в неонатологии / М.В. Дегтярева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007.- №6.- С. 83-89.

21. Диагностика и лечение скарлатины у детей в современных условиях /Н. Ж. Трунова [и др.] // Наука и техника Казахстана.-2007.-№4.- С. 52-56.
22. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. –К.: Полиграф плюс, 2010. – 552 с.
23. Жолдошбекова, Ж. Ж. Скарлатина у детей на современном этапе / Ж. Ж. Жолдошбекова, А. Т. Шайымбетов // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева.- 2017.-№1.- С.161-164.
24. Заболеваемость скарлатиной населения Сокольского района Вологодской области / О. С. Тюрина [и др.] // Материалы XI съезда ВНПОЭМП 16-17 ноября 2017 года.- Москва.-2017.- С. 386.
25. Зайцева О. В. Инфекция и иммунитет: актуальные вопросы в практике педиатра / О.В. Зайцева // Детские инфекции.-2015.-№1.- С.36-43.
26. Иванова В. В Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей /В. В. Иванова, Г. Ф. Железникова, И. В. Шилова // Детские инфекции.-2005.-№1.- С. 6-11.
27. Инструкция об эпидемиологическом надзоре и профилактике стрептококковой (группы А) инфекции: утв. Главн. Гос. санит. врачом Респ. Беларусь 18.08.06. – Минск, 2006. – 26 с.
28. Инфекционные экзантемы: клинико-патогенетическая характеристика /С. М. Захаренко [и др.] // Лечение и профилактика.-2015.- №4(16).- С. 54-64.
29. Иоакимова, К. Г. Патологическая анатомия современной стрептококковой инфекции у детей: автореф. дис. ...канд. мед. наук 14.00.15 / К. Г. Иоакимова. – Санкт-Петербург, 2004.- 24 с.
30. Исмоилов К.И. Антиоксидантная защита и особенности перекисного окисления липидов при бронхиальной астме у детей / К.И. Исмоилов, А.М. Сабурова, М.М. Шарипова // Вестник Авиценны.- 2017.- Т.19.- №1.- С. 73-77.
31. Итциксон Б.Л. Клинико-иммунологическая характеристика скарлатины: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Б.Л. Итциксон. - Л., 1957. - 24 с.
32. Каган, М. Ю. Острый постстрептококковый гломерулонефрит у детей / М. Ю. Каган // Вопросы современной педиатрии.-2016.- Том 15.- № 1.- С. 25-32.

33. Калугина Т.В. Клинико-иммунологические особенности различных форм и вариантов течения скарлатины у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В.Калугина. - Екатеринбург. — 1966. - 21 с.
34. Канкасова, М. Н. Инфекционные экзантемы у детей / М.Н. Канкасова, О. Г. Мохова, О. С. Поздеева // Педиатрия.-2015.- Т.92.-№7.- С.26-31.
35. Каракова, К. Г. Дифтерия, корь, скарлатина в практике врача-стоматолога: методическое пособие / К. Г. Каракова.- Ставрополь: Издательство СтГМУ, 2014.-126 с.
36. Каспина, А. И. Скарлатина, корь, краснуха: их сходство и различия в клинических проявлениях на слизистой оболочке ротоносоглотки и кожи / А. И. Каспина, В. А. Дрожжина, Д. Г. Бойченко //Клиническая стоматология. Институт стоматологии.- 2005.- №1.-С. 88-89.
37. Клейменов, Д. А. Стрептококковая (группы А) инфекция в Российской Федерации: характеристика эпидемиологических детерминант и оценка современных масштабов проблемы / Д.А. Клейменов, Н. И. Брико, А. В. Аксенова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.- 2011.Т.-57- № 2-С. 4-11.
38. Клейменов, Д. А. «Эпидемиологическая характеристика стрептококковой (группы А) инфекции и предложения по улучшению ее иммунологической диагностики»: автореф. дис. ...канд. мед. наук 14.00.30./ Д. А. Клейменов.- Москва, 2009.-25 с.
39. Клеточные системы антирадикальной защиты при воспалительном стрессе / Е. Т. Дадамбаев [и др.] // Вестник КазНМУ.- 2014.- № 1.- С. 136-138.
40. Клинико-иммунологическая характеристика острых тонзиллофарингитов у детей /О. К. Колоскова [и др.] // Актуальная инфектиология.-2015.-Т.6.-№1.- С. 53-57.
41. Клинико-иммунологическая характеристика современной скарлатины / Г.А. Тимофеева [и др.]// Педиатрия. - 1984. - № 3. - С. 10-14.

42. Клиническая характеристика современной скарлатины у детей, госпитализированных в стационар / Л. М. Илунина [и др.] // Научно-практический журнал.-2017.- Т.20.- №3.- С.128-132.
43. Колесникова Н.В. Клинико-иммунологическая эффективность ликопида при заболеваниях новорожденных / Н.В. Колесникова //Российский иммунологический журнал.-2010. Т.4(13).-№4.- С.367-373.
44. Колпаков, С. Л. Популяционные механизмы заболеваемости респираторной стрептококковой инфекцией и ревматизмом в Приморском крае / С.Л. Колпаков, А.А. Яковлев, М.А. Гинкул // Тихоокеанский медицинский журнал.- 2003. - №2.- С.-48-52.
45. Кондратова, Л. А. Проблема влияния окислительного стресса на биомолекулы клетки / Л. А. Кондратова, М. Л. Золотавина // Евразийский Союз Ученых. Биологические науки.- 2015.- Т.21.- № 12.- С. 26-29.
46. Краснова, Е. И. Стрептококковая инфекция: Монография / Краснова Е. И.- Новосибирск: Сибмедиздат. НГМУ, 2015.- 160 с.
47. Краснова, Е. И. Стрептококковая инфекция у детей: современные подходы к противовоспалительной терапии / Е. И. Краснова, С. О. Кретьян // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2010.- №4.- С. 76-80.
48. Кудин А.П. Инфекционные экзантемы у детей: учебно -методическое пособие / А.П. Кудин- Минск: БГМУ, 2011.- 48 с.
49. Кузьмина, Н.Н. Проблема ревматической лихорадки у детей в начале XXI века / Н.Н. Кузьмина // Лечащий врач. – 2003. - № 1. – С. 4 – 9.
50. Лобзин Ю.В. Скарлатина // Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю.В. Лобзина. - М., СПб.: Фолиант, 2003. - С. 130 -165.
51. Логвиненко, С. М. Клинико-эпидемиологическое значение стрептококковой инфекции для организованных коллективов / С. М. Логвиненко, В. М. Семёнов, Т. И. Дмитраченко // Вестник ВГМУ.- 2005.- Том 4.- №4.- С. 80-85.
52. Мазанкова, Л. Н. Инфекционные заболевания у детей: роль в возникновении соматической патологии / Л. Н. Мазанкова, К. И. Григорьев // Детские инфекции.-2013.- №3.- С. 3-8.

53. Малыгина, О. А. Заболеваемость скарлатиной у детей и частота возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы / О. А. Малыгина, Д. О. Акиншина // Материалы 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» 19-22 апреля 2017 года.- РФ, Волгоград.-2017.-С.- 212-213.
54. Маханова Р.С. К вопросу изучения перекисного окисления липидов / Р.С. Маханова // Биологические науки. – С.231-234.
55. Медведов А.И. Иммуномодулятор ликопид в клинической практике / А.И. Медведов // Главный врач юга России.-№2.-Т.14.- С. 28-29.
56. Межклеточные иммунологические реакции у здоровых и больных детей дошкольного возраста /Л.В. Богданова [и др.]// Уральский медицинский журнал.- 2015.-№04.- С.12-15.
57. Минаев С.В. Применение иммуномодулирующей терапии у детей с гнойно-воспалительными заболеваниями /С.В. Минаев, Р.А. Моторина, С.В. Тимофеев// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009.- №5.- С.93-98.
58. Нагоев Б.С. Перекисного окисления липидов и антиоксидантная защита организма у больных ангиной / Б. С. Нагоев, М. Х. Нагоева //Вестник новых медицинских технологий.-2008.- Т.XV.- №2.- С. 128-129.
59. Нагоева М. Х. Патогенетические аспекты состояния свободнорадикального статуса, иммунитета, цитокинового профиля и среднемолекулярных пептидов у больных ангиной: автореф. дис. ... докт. мед. наук 14.01.09 / М. Х. Нагоева. –Москва, 2010.- 35 с.
60. Нагоева М. Х. Состояние функционально-метаболической активности лейкоцитов у больных ангиной: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.10 / М. Х. Нагоева. –Нальчик, 2005.- 24 с.

61. Нагорная, Н. В. Оксидативный стресс: Влияние на организм человека, методы оценки / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик // О здоровье ребёнка.- 2010.- Т.23.- № 2.- С. 140-145.
62. Некрасов Э.В. Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях / Э.В. Некрасов // Бюллетень.-2012.- Вып. 46.- С.98-108.
63. Новикова И.А. Современные аспекты клинического применения иммуномодуляторов /И.А. Новикова // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.-2016.- №1.- С.59-67.
64. Оксидативный статус и антиоксидантная активность сыворотки крови при пиелонефрита у детей / Е.М. Плешкова [и др.] // Вестник Смоленской медицинской академии №1. - 2010.- С. 154-156.
65. Особенности иммунного статуса у детей с острыми и хроническими гломерулопатиями /И. И. Жизневская [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».- 2017.- №4.- С.42-45.
66. Особенности клиники заболеваний бактериальной и вирусной этиологии у детей, протекающих с синдромом ангины / О. В. Борисова [и др.] // Практическая медицина.-2012.- 7-1(63).- С.18.
67. Особенности клиники и лечения современной скарлатины / В. Н. Тимченко [и др.] // Детские инфекции.-2004.- №3.- С. 71-73.
68. Особенности свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у детей с сахарным диабетом первого типа / И. М. Быков [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2017. - Т.4.- № 24.- С. 27-38.
69. Оценка иммунного статуса в норме и патологии /А. А. Тис [и др.] // Журнал ГГМУ.-2003.-№2.- С.71-74.
70. Оценка показателей иммунного статуса детей с вегетососудистой дистонией / С. Г. Бодиенкова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.-2007.-Т.53.-№1.- С.15-16.
71. Павлова, Н. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика стрептококковой инфекции (скарлатины, ангины) у детей в современных

- условиях: автореф. ...канд. мед. наук 14.01.09 / Н. В. Павлова – Санкт-Петербург, 2009.- 23 с.
72. Покровский, В.И. Стрептококки и стрептококкозы / В.И. Покровский, Н.И. Брико, Л.А. Ряпис. - М.: «ГЭОТАР-Медиа». - 2006. – 544 с.
 73. Попов, Н. Н. Состояние местного и общего иммунитета у часто болеющих детей с синдромом лимфаденопатии / Н. Н. Попов, А. Н. Савво, Е. А. Романова // Медицинская иммунология.-2009.-Т.11.- №6.- С.581-586.
 74. Поражение нервной системы при стрептококковой инфекции /Т. Е. Макарова [и др.] //Здравоохранение Дальнего Востока.-2009.- №1(39).- С.80-84.
 75. Прохоров, Е. В. Стрептококковая инфекция: вопросы патогенеза, роль в формировании соматической патологии у детей / Е. В. Прохоров, Л. Л. Челпан// Актуальная инфектиология.-2014.-Т.3.-№ 2.-С. 82-85.
 76. Пустынникова, С. В. Клинико-иммунологические особенности и иммунокорригирующая терапия при стрептококковой инфекции у детей: дис. ...канд. мед. наук 14.00.09 / С. В. Пустынникова - Екатеринбург, 2008.- 107с.
 77. Розенберг, В. Я. Возрастная динамика показателей гемограммы и иммунного статуса у детей различного возраста / В. Я. Розенберг, А. Н. Бутыльский, Б. И. Кузник // Медицинская иммунология.- 2011.- Т. 13. - №2-3.- С.261-266.
 78. Русова Т.В. Показатели клинического анализа крови при физиологических и патологических процессах у детей / Т.В. Русова, Г.А. Ратманова// Журнал "Земский Врач.-2013.- Т.21. №4.- С. 13-18.
 79. Рымаренко Н. В. Антиэндотоксиновый иммунитет при бактериальных ангинах, скарлатине и гнойных менингитах / Н. В. Рымаренко, А. И. Гордиенко, А. А. Бакова // Материалы открытой научно-практической конференции « Клиническая эндотоксинология: итоги 10-летних исследований и дальнейшие перспективы» 23 декабря 2010 года.- РФ, Симферополь.- 2010.- С. 244.

80. Сабурова, А. М. Биохимические механизмы действия антиоксидантов при патологических процессах / А. М. Сабурова // Материалы 65-годовой международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире» 23-24 ноября 2017 года. – Душанбе.- 2017.- Т.1.- С. 33-34.
81. Скарлатина в современных условиях (клиника, дифференциальная диагностика, лечение, реабилитация и диспансеризация): методические рекомендации /В. Н. Тимченко [и др.].- СПб, 2010.- 27 с.
82. Скарлатина у детей в амбулаторно-поликлинических условиях /А. С. Борисов [и др.] // Вестник научных конференций.- 2016.- №1-1(5). С. 20-22.
83. Случай синдрома токсического шока у больного скарлатиной /Хаертынов Х. С. [и др.] // Вестник современной клинической медицины.-2013.-Т.6.- выпуск 3.- С.32-35.
84. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при заболеваниях органов дыхания / И. Г. Пашенко [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2011.- № 4.- С. 32-44.
85. Сравнительная характеристика гуморального иммунного ответа у больных с ангинами и инфекциями мягких тканей стрептококковой (группы А) этиологии / Д. А. Клейменов [и др.] // Иммунология и иммунопрофилактика.-2012.- Т.22.-№3.- С. 144-147.
86. Стрептококковая (группа А) инфекция в России: состояние проблемы /Е. В. Глушкова [и др.] // Материалы XI съезда ВНПОЭМП 16-17 ноября 2017 года.- Москва.-2017.- С.13.
87. Тимина, В. П. Инфекционные экзантемы / В. П. Тимина // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология.-2003.- №3.- С.131-137.
88. Тимченко, В. Н. Оптимизация противоэпидемических и лечебно-профилактических мероприятий в очагах скарлатины / В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова, Н. В. Павлова // Детские инфекции.-2005.-№4.-С.72-75.

89. Тотолян А. А. Прошлое и настоящее *Streptococcus pyogenes*: некоторые факторы патогенности и их генетическое детерминирование / А. А. Тотолян // Вестник РАМН.- 2015. - №1. - С.63-69.
90. Трегубова, И. А. Антиоксиданты: Современное состояние и перспективы / И. А. Трегубова, В. А. Косолапов, А. А. Спасов // Успехи физиологических наук. - 2012. - Т.1.- № 43.- С. 75-94.
91. Утенкова Е.О. Клинико-патогенетическое значение жирнокислотного состава сыворотки крови и процессов перекисного окисления липидов при инфекционных экзантемах у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.09 / Е.О. Утенкова –Екатеринбург, 1996.- 25 с.
92. Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей/ В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, О.В. Шамшева.- М.: Гэотар – Медиа, 2013.- 687с.
93. Файзуллоев, Н. Ф. Особенности нарушений ПОЛ при брюшном тифе у детей / Н. Ф. Файзуллоев, Н. М. Ходжаева, П. Р. Хашимова // Материалы 51-годовой международной научно-практической конференции «Вода и здоровье человека».- Душанбе.- 2003. - С. 263-264.
94. Финогеев, Ю. П. Инфекционные миокардиты (клиника, диагностика, принципы диагностики) / Ю. П. Финогеев // Журнал инфектологии.-2016.- Т.8,- №3. – С. 28-39.
95. Фомин, В. В. Функциональное состояние фагоцитарного, гуморального, клеточного звеньев иммунитета при стрептококковой инфекции /В. В. Фомин, С. В. Пустынникова // Клиническая иммунология.-2007.-№3.-С.21-25.
96. Фролов, А. П. Иммунный статус у больных стрептококковыми инфекциями мягких тканей / А. П. Фролов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.-2012.- Т.-86.- №4.- С.109.
97. Хаитов Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов. - М.: Гэотар – Медиа, 2016. – 230с.
98. Хаитов Р.М. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин. – М.: Фармарус Принт., 2005. – 23с.

99. Ходжаева Н.М. Особенности иммунных сдвигов при малярии у детей / Н.М. Ходжаева, Л.А. Бабаева // Вестник Авиценны.- 2011.- №1.- С.60-65.
100. Ходжаева Н.М. Роль оксидативного стресса в иммуногенезе малярии у детей / Н.М. Ходжаева, А.К. Токмалаев, П.Р. Хашимова // Инфекционные болезни.- 2010.- Т.2.-№8.- С.47-49.
101. Черешнев В. А. Иммунологические механизмы локального воспаления / В. А. Черешнев, М. В. Черешнева // Медицинская иммунология.- 2011.- Т.13.- №6.- С.557-568.
102. Шитухина Т.А. Перекисное окисление липидов, гемокоагуляция и лечение тонзиллитов / Т.А. Шитухина, Н.П. Белинко, И.Ф. Карпенко // Кубанский научный медицинский вестник.- 2012.- №5.- С. 96-99.
103. Эволюция стрептококковой инфекции / В. Н. Тимченко [и др.]; под ред. В. В. Левановича, В. Н. Тимченко.- Спб.: Спецлит, 2015. - 495 с.
104. Юдина Ю. В. Характеристика Т-клеточного иммунитета у больных стрептококковой инфекцией/ Ю. В. Юдина, О. Ф. Белая, С. Г. Пак // Современные наукоемкие технологии – 2005.- № 10.- С.73.
105. Ющук, Н. Д. Инфекционные болезни / Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров.-М.: - Медицина, 2003.- 544 с.
106. Ярилин А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 752 с.
107. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in the Northern Territory of Australia: a review of 16 years data and comparison with the literature. / C.S. Marshall [et al] // Am. J. Trop. Med. Hyg. -2011.- Vol.85.- P. 703–710.
108. Binding of human C4 BP to the hyper variable region of M protein: a molecular mechanism of phagocytosis resistance in Streptococcus pyogenes. / K. Berggard [et al] // Mol. Microbiol.- 2001. – Vol.42.- P.539 –551.
109. Bisno A.L., Stevens D.L. Streptococcus pyogenes, 2010. p 2593–2610. In Mandel GL, Bennett JE, Dolan R (ed), Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 7th ed. Livingstone Elsevier, Philadelphia, PA.

110. Characteristics of group A Streptococcus strains circulating during scarlet fever epidemic, Beijing, China, 2011 / P. Yang [et al] // *Emerg. Infect. Dis.*- 2013.- Vol.19 – P. 909 –915.
111. Cunningham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections / M.W. Cunningham // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2000.- Vol. 13,- P. 470 –511.
112. Cunningham M.W. Streptococcus and rheumatic fever / M.W. Cunningham // *Curr. Opin. Rheumatol.*- 2012. –Vol.24.- P. 408 –416.
113. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A Streptococcus / M.J. Walker [et al] // *Clinical Microbiology Reviews.*- 2014.- Vol.27.- N.2.- P. 264–301.
114. Duncan SR, Scott S, Duncan CJ. Modelling the dynamics of scarlet fever epidemics in the 19th century / S. R. Duncan , S. Scott , C. J. Duncan // *Eur J Epidemiol.* 2000; 16(7): 619–626.
115. Eisenhut M. Food as source of outbreaks of group A streptococcal disease / M. Eisenhut // *Arch Dis Child.*- 2011.- Vol. 96.P.323.
116. Emergence of scarlet fever Streptococcus pyogenes emm12 clones in Hong Kong is associated with toxin acquisition and multidrug resistance /M.R. Davies [et al] // *Nature Genetics.*- 2015.-Vol .47. – P. 84–87.
117. Epidemiologic analysis of scarlet fever reported from eastern Taiwan during 2000–2006 / J.H. Liang [at al] // *Epidemiol Bull (Taipei Taiwan).* 2010; 26 (20):354–63.
118. Escarlatina recurrente: presentación de cuatro casos /B. Herranz Jordán [et al] // *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2001.- Vol.3.- P.551-560.
119. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis / D.Y. Leung [et al] // *J. Clin. Invest.* -1995.- Vol.96. - P. 2106 –2112.
120. Executive summary: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 updateby the Infectious Diseases Society of America / Shulman ST [et al]// *Clin Infect Dis* 2012.- Vol.55.- P.1279-1282.

121. Fraser J.D. The bacterial superantigen and superantigen-like proteins / J.D. Fraser, T. Proft // Immunol Rev. 2008.- Vol.225.- P. 226–243.
122. Fraser J.D. Streptococcal superantigens. /J.D. Fraser. T. Proft // Chem.Immunol. Allergy. - 2007. - Vol.93- P.1–23.
123. Genome sequence and comparative microarray analysis of serotype M18 group A Streptococcus strains associated with acute rheumatic fever outbreaks / J.C. Smoot [et al] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2002.- Vol.99.- P.4668 –4673.
124. Global emm type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development /A.C. Steer [et al]// The Lancet Infectious Diseases. -2009. -Vol. 9.- P.611–616.
125. Hepatitis in Scarlet Fever / K Elishkewitz [et al] // IMAJ.- 2004; 6; 569-570.
126. Hsieh Y.C. Scarlet fever outbreak in Hong Kong, 2011/ Y.C. Hsieh, Y.C. Huang // J. Microbiol. Immunol. Infect.- 2011.- Vol.44.- P.409 –411.
127. Impact of meteorological changes on the incidence of scarlet fever in Hefei City, China /Y. Duan [et al] // Int J Biometeorol. -2016. doi:10.1007/s00484-016-1145-8.
128. Incidence and characteristics of scarlet fever, South Korea, 2008–2015 /D.W. Park [et al] // Emerging Infectious Diseases.- 2017.- Vol .23.-P. 658–661.
129. Induction of contact-dependent CD8+ regulatory T cells through stimulation with staphylococcal and streptococcal superantigens / A.L.Taylor [et al] // Immunology.- 2012; 135; 158–167.
130. Mark J Walker Scarlet fever makes a comeback / Mark J Walker, Stephan Brouwer // Lancet infect Dis. -2018. – Vol.18.-N.2.- P.128-129.
131. Marrack P. The staphylococcal enterotoxins and their relatives / P. Marrack, J. Kappler // Science. 1990, 248: 705–711.
132. McCormick J.K. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. / J.K. McCormick, J.M. Yarwood, P.M. Schlievert // Annu. Rev. Microbiol.- 2001.- Vol.55.- P.77–104.
133. Molecular characterization of the 2011 Hong Kong scarlet fever outbreak / H. Tse [et al] // J. Infect. Dis. -2012.-Vol. 206.- P.341–351.

134. Nourl BLZ. Transfer of scarlet fever-associated elements into the group A Streptococcus M1T1 clone / BLZ. Nourl // *Nature*. 2015 Aug 27; 5: 15877. [Google Scholar].
135. Opsonization of T1M1 group A Streptococcus: dynamics of antibody production and strain specificity/B.K. Eriksson [et al] // *Clin Infect Dis*. 2001; 32(2): E24–E30.
136. Outbreak of scarlet fever associated with emm12 type group A Streptococcus in 2011 in Shanghai, China. / M. Chen [et al]// *Pediatr. Infect. Dis.* -2012. -J. 31: e158 – e162. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31825874f3>.pmid:26784213.
137. Public Health England. Group A streptococcal infections: fourth update on seasonal activity, 2015/16. England; Health Prot R. 2016; 10 (16): 2. [Google Scholar]
138. Quinn R.W. Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: the decline of rheumatic fever / R.W. Quinn // *Rev. Infect. Dis.* -1989.- Vol. 11.- P. 928 –953. <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/11.6.928>.
139. Ralph A.P. Group A streptococcal diseases and their global burden / A.P. Ralph, J.R. Carapetis// *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*- 2013.- Vol. 368.- P.1–27. http://dx.doi.org/10.1007/82_2012_280.
140. Report and analysis of a scarlet fever outbreak among adults through food-borne transmission in China. /S.G. Yang [et al] // *J Infect.*- 2007.-Vol. 55- P.419-424.
141. Resurgence of scarlet fever in China: a 13-year population- based surveillance study / Liu Yonghong [at al]// *The Lancet infection disease* -2018. – Vol.18.-N.8.- P.903-912.
142. Resurgence of scarlet fever in England, 2014–16: a population-based surveillance study// *Lancet infection disease* [Electronic resource]. - The Lancet infection disease, 2018. — Mode of access [https://www.thelancet.com/Journal/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30693-X/fulltext](https://www.thelancet.com/Journal/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30693-X/fulltext). — Date of access : 01.10.2018.

143. Sandin C. Binding of human plasma proteins to *Streptococcus pyogenes* M protein determines the location of opsonic and non-opsonic epitopes / C. Sandin, F. Carlsson, G. Lindahl // *Mol. Microbiol.* -2006.-Vol. 59.-P.20 –30. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04913.x>.
144. Scarlet fever outbreak, Hong Kong, 2011. / E.H. Lau[et al]// *Emerg. Infect. Dis.*- 2012.- Vol.-18.-P. 1700 –1702. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1810.120062>.
145. Shulman S.T. Group A streptococcal pharyngitis and immunemediated complications: from diagnosis to management / S.T. Shulman, R.R. Tanz // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*- 2010.- Vol.8.- P.137–150. <http://dx.doi.org/10.1586/eri.09.134>.
146. Silva-Costa C. Scarlet fever is caused by a limited number of *Streptococcus pyogenes* lineages and is associated with the exotoxin genes *ssa*, *speA* and *spec* / C. Silva-Costa [at al]// *Pediatr Infect Dis J.*- 2014.- Vol. 33.- P. 306–310.
147. Spatiotemporal pattern analysis of scarlet fever incidence in Beijing, China, 2005–2014 / G. Mahara [at al] // *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13 (1). Epub 2016/01/20.doi: 10.3390/ijerph13010131.
148. Sriskandan S. *Streptococcus pyogenes*: insight into the function of the streptococcal superantigens / S. Sriskandan, L. Faulkner, P. Hopkins // *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39: 12–9. 10.1016/j.biocel.2006.08.009
149. Staphylococcal and Streptococcal Superantigen Exotoxins / Adam R. Spaulding [et al] // *Clinical Microbiology Reviews.*- July 2013.- Vol. 26, N. 3. -P. 422– 447. <http://cmr.asm.org/> on April 27, 2019 by guest.
150. Steer A.C. Historical aspects of rheumatic fever / A.C. Steer// *Journal of Paediatric Child Health.*- 2015.-Vol. 51.-P. 21–27.
151. *Streptococcus pyogenes*: характеристика микроорганизма, выделение, идентификация и определение чувствительности к антибактериальным препаратом /К.В. Шпынев [и др.] //Клин микробиол антимикроб химиотер.- 2007.- Том 9.-№2.- С. 104-120.
152. The global burden of group A streptococcal diseases / J.R. Carapetis [at al] // *Lancet Infect Dis.* 2005; 5: 685–94. 10.1016/S1473-3099(05)70267-X.

153. The importance of long-term records in public health surveillance: the US weekly sanitary reports, 1888–1912, revisited /A.D. Cliff [et al] // Journal of Public Health Medicine. -1997.- Vol. 19.- P.76–84.
154. Transfer of scarlet fever-associated elements into the group A Streptococcus M1T1 clone / N.L. Ben Zakour [et al.]// Scientific Reports. – 2015. - № 5. – P.15877.
155. Veronica Fernandez R. Unusual clinical findings in an outbreak of scarlet fever / R. Veronica Fernandez, I Rondiguez Sanchez, G Gomez Fernandez // Rev Pediatr Aten Primaria.- 2016.- Vol. 18.- P. 231-241.
156. Which is the best method to trace group A streptococci in sore throat patients: Culture or GAS antigen test? /M. Linbaek [et al] // Scan J Prim Health Care.- 2004.- Vol.22.- P.233-238.
157. Wong S.S. Streptococcus pyogenes and re-emergence of scarlet fever as a public health problem / S.S. Wong, K.Y. Yuen// Emerging Microbes & Infections. 1. 2012. e2.
158. World Health Organization. Western Pacific Region. Scarlet fever: July 2011. [cited 2012 Apr 25]. http://www.wpro.who.int/mediacentre/factsheets/fs_20120301_ScarletFever/en/index.html

**Список публикаций соискателя ученой степени кандидата медицинских наук
по теме диссертации**

Статьи в рецензируемых журналах

1-А. Бобоева, З.Р. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей со скарлатиной /Н.М. Ходжаева, А.М. Сабурова, З.Р. Бобоева // Ж. «Вестник Авиценны». – Душанбе.- 2019.- Т.21.- №1.- С. 43-47.

2-А. Бобоева, З.Р. Особенности иммунного статуса при скарлатине у детей дошкольного возраста /Н.М. Ходжаева, З.Р. Бобоева// Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – Душанбе.- 2019. - №1.– С.77-82.

Статьи и тезисы в сборниках конференции:

3-А. Бобоева, З.Р. Клинико-эпидемиологические особенности скарлатины у детей / Н.М. Ходжаева, З.Р. Бобоева//Материалы XIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремёсел».- Душанбе, 2018.- С. 317.

4-А. Бобоева, З.Р. Клиническая характеристика скарлатины у детей на современном этапе на примере Республики Таджикистан / Н.М. Ходжаева, З. Р. Бобоева// Материалы X Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием.- Москва, 2018.- С. 239.

5-А. Бобоева, З.Р. Особенности течения скарлатины у детей различных возрастных групп / Н.М. Ходжаева, З.Р. Бобоева, М.С. Курбонова // Материалы 66-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Роль и место инновационных технологий в современной медицине». – Душанбе.- 2018.-С.708-709.

6-А. Бобоева, З.Р. Особенности клеточного иммунного ответа у детей дошкольного возраста при скарлатине / Н.М. Ходжаева, З. Р. Бобоева// Материалы IX Конгресса педиатров стран СНГ Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания. - Душанбе, 2019.- С. 237-238.

7-А. Бобоева, З.Р. Окислительный стресс и состояние антиоксидантной системы у детей со скарлатиной /А.М. Сабурова, Н.М. Ходжаева, З.Р. Бобоева // Материалы Республиканской конференции "Достижения современной биохимии".- Душанбе, 2019.- С. 125-129.

8-А. Бобоева, З.Р. Показатели гуморального иммунного ответа при скарлатине у детей дошкольного возраста / Н.М. Ходжаева, З.Р. Бобоева//Материалы XIV научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел».- Душанбе, 2019.- С. 301.

9-А. Бобоева, З.Р. Роль оксидативного стресса и антиоксидантной защиты при скарлатине у детей / Н.М. Ходжаева, З.Р. Бобоева// Материалы XIV научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел».- Душанбе, 2019.- С. 301.

10-А. Бобоева, З.Р. Заболеваемость и частота развития осложнений при скарлатине у детей / Н.М. Ходжаева, З.Р. Бобоева// Материалы XIV научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел».- Душанбе, 2019.- С. 302.

11-А. Бобоева, З.Р. Клинико-иммунологическая эффективность использования ликопида в лечении скарлатины у детей / Н.М. Ходжаева, З.Р. Бобоева// Материалы XV научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2020)».- Душанбе, 24 апреля 2020г.- С. 275-276.

12-А. Бобоева, З.Р. Скарлатина у детей: учебно-методическое пособие / Г.М. Саидмурадова, З.Р. Бобоева. - Душанбе: Типография ТГМУ, 2018.-49 с.

13-А. Бобоева, З.Р. Особенности течения скарлатины у детей школьного возраста / Н.М. Ходжаева, З.Р. Бобоева // Материалы 67-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино – Душанбе.-2019.-С. 355-356.

14-А. Бобоева, З.Р. Динамика клеточно-гуморальных факторов защиты при скарлатине у детей раннего возраста / Н.М. Ходжаева, З.Р. Бобоева // Материалы XV научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2020)».- Душанбе, 24 апреля 2020г.- С. 275.

15-А. Бобоева, З.Р. Особенности гуморального звена иммунитета при скарлатине у детей/ Н.М. Ходжаева, З.Р. Бобоева// Материалы XV научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2020)».- Душанбе, 24 апреля 2020г.- С. 276.

16-А. Boboeva, Z.R. Scarlatina at children:educational-methodical development/ G.M. Saidmuradova, Z.R. Boboeva - Dushanbe: Avicenna TSMU, 2019.-39p.

17-А. Бобоева, З.Р. Клиническая эффективность использования мурамилдипептида (ГМДП) в терапии скарлатины у детей / Н.М. Ходжаева, З. Р. Бобоева// Материалы XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием.- Москва, 2020.- С. 242.