

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/30.12.2019.Tib. 29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МАХКАМОВА ГУЛНОЗА ТУРАХОДЖАЕВНА

**БОЛАЛАРДА РЕСПИРАТОР КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ
ЭТИОЛОГИЯСИДА STREPTOCOCCUS PNEUMONIAEНИНГ РОЛИ,
ВАКЦИНА-ПРОФИЛАКТИКАНИНГ САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.09 – Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Махкамова Гулноза Тураходжаевна

Болаларда респиратор касалликларининг этиологиясида Streptococcus pneumoniaeнинг роли, вакцина-профилактиканинг самарадорлиги3

Махкамова Гулноза Тураходжаевна

Роль Streptococcus pneumoniae в этиологии респираторных заболеваний у детей, эффективность вакцинопрофилактики23

Makhkamova Gulnoza Turaxodjaevna

The role of Streptococcus pneumoniae in the etiology of respiratory diseases in children, the effectiveness of vaccination42

Эълон қилинганишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....45

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/30.12.2019.Tib. 29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МАХКАМОВА ГУЛНОЗА ТУРАХОДЖАЕВНА

БОЛАЛАРДА РЕСПИРАТОР КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ
ЭТИОЛОГИЯСИДА STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE РОЛИ,
ВАКЦИНА-ПРОФИЛАКТИКАНИНГ САМАРАДОРЛИГИ

14.00.09 – Педиатрия

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/Tib243рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент Педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Шамансурова Элмира Аманулаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Алиев Аҳмаджон Лутфуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Бобомуратов Турдикул Акрамович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчиташкилот:

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини
ривожлантириш маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент Педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «20» ноябр соат 13:00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент Педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳар, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2020 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).



А.В.Алимов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

К.Н.Хайтов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмийкотиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.И.Ахмедова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Пневмококкли касалликларни ташхислаш ва даволаш муаммоси замонавий соғлиқни сақлаш тизимидаги энг долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Эмлаш – пневмококкли инфекцияларнинг олдини олишнинг энг самарали ва иқтисодий жиҳатдан фойдали усули ҳисобланади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти маълумотларига кўра «...вакцинация – пневмококкли инфекциялар билан касалланишга сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин бўлган ягона усулдир»¹. Бундай вазиятда болаларда ушбу касалликнинг олдини олишга йўналтирилган чора-тадбирларни ишлаб чиқиш ва татбиқ этиш зарурати шубҳасиз бўлиб қолади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти нуқтаи назарига кўра «...кўплаб мамлакатларда пневмококкли конъюгирланган вакциналарни қўллаш ушбу микроорганизмлар, жумладан, зотилжам келтириб чиқарадиган жиддий касалликлар сонини кескин камайтиради»². Пневмококкнинг серотиплари турли-туманлигини ҳисобга олган ҳолда *Streptococcus pneumoniae*нинг патоген штамларини ўрганиш муҳим аҳамият касб этади. Шунинг учун эмлаш самарадорлигини баҳолашда *Streptococcus pneumoniae*га қарши эмлашнинг болалардаги респиратор касалликлар частотаси, шунингдек, кичик ёшдаги болаларда пневмококкларнинг серотип спектрини ўрганиш долзарб аҳамият касб этади.

Жаҳон амалиётида пневмококкларнинг замонавий серотипларини ўрганишга йўналтирилган тадқиқотларга асосий эътибор қаратилмоқда. Бир неча йил давомида пневмококкли вакциналар билан оммавий эмлаш орқали пневмококк вакцинаси штамлари билан боғлиқ бўлган инвазив пневмококк инфекциялари билан касалланиш кескин камайтирилди. Бироқ *Streptococcus pneumoniae*нинг тарқалиб турувчи серотиплари турли мамлакатларда ўзгариб туриши мумкин, шунинг учун янги вакциналарни яратиш ҳамда уларнинг эпидемиологик самарадорлигини ўрганишда пневмококкнинг энг долзарб серотиплари ҳақида минтақавий маълумотлар талаб этилади. Шу муносабат билан вакцина жорий этилганидан кейин серотиплар манзарасини ўрганиш, шунингдек, эмлашнинг касалликка таъсирини баҳолаш бугунги куннинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Мамлакатимизда айни дамда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, хусусан, болаларда касалликларни эрта ташхислаш, даволаш, олдини олиш ҳамда асоратлар частотасини камайтиришга қаратилган кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасида соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларда «...истикболли соҳаларни аниқлаш, юқумли касалликлар, эпидемиология, вирусология, микробиологиянинг муҳим масалалари бўйича фундаментал ва амалий тадқиқотларни мувофиқлаштириш, юқумли касалликлар муассасаларининг

¹Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилотининг вакциналар бўйича позициялари.

²Ўдақлар ва 5 ёшгача бўлган болалар учун пневмококкга қарши конъюгирланган вакциналар. ЖССТ позициялари тўғрисидаги хужжат. 2019 йил феврал // https://www.who.int/immunizationPP_pneumococcal_2019_RU.

фаолиятига инновацион технологияларни жорий этиш»³ га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги даражага кўтариш, жумладан, болалар саломатлигини мустаҳкамлаш, касалликларни эрта ташхислашнинг инновацион усуллари ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ва 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сонли «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатилаётган тиббий хизматларни яхшилаш ва кенгайтириш тўғрисида» ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*, пневмококк) – болаларда респиратор бактериал инфекциялар, менингит ва бактериемияларни чақирувчи энг кўп тарқалган кўзгатувчи бўлиб ҳисобланади (Пиркова С.А. ва ҳаммуал., 2019; Albrich W.C. t al., 2019; Liese JG, Schoen C. et al., 2019). Хорижий муаллифлар томонидан тақдим этилган маълумотларга кўра касаллик, асосан, кичик ёшдаги болаларда кузатилади. Пневмококк инфекциялари, кўпинча, ҳеч қандай симптомларсиз одамлар, айниқса, болаларнинг бурун-ҳалқумини эгаллайди. Бактериялар яқин қўшни аъзоларга тарқалиб, ўрта отит ва синуситни келтириб чиқаради, аспирация натижасида зотилжам ёки стерил муҳитга ҳам ўтиши билан сепсис ёки менингитга олиб келиши мумкин (Чучалин А.Г. ва ҳаммуал., 2016; Anderson A.J., 2017; Brealey JC, Chappell KJ, Galbraith S, et al., 2018). Пневмококкли зотилжам, менингит ва бактериемия оғир касаллик сифатида, кўпинча, соғлиқни сақлаш тизимида жиддий муаммоларни келтириб чиқарувчи ҳаёт учун хавfli касаллик сифатида баҳоланади (Магаршак О.О., 2018; Зарипова А.З., Валиева Р.И. ва ҳаммуал., 2018; Thornington D. et al., 2018). Турли мамлакатларда амалга оширилган тадқиқотлардан олинган натижалар шунини кўрсатадики, эмлаш, айниқса, болаларда инфекцияларни бартараф этувчи самарали усул ҳисобланади. Бироқ эмлашдан

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7-декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармони.

инфекцияларни бартараф этувчи самарали профилактик усул сифатида фойдаланиш учун зотилжам этиологиясини яхши билиш талаб этилади.

Ўзбекистонда болаларда пневмококкли инфекцияларни ташхислаш ва даволаш бўйича санокли илмий изланишлар амалга оширилган (Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., 2015). Олиб борилган изланишлар натижасида муаллифлар томонидан *Streptococcus pneumoniae*га қарши вакцина киритилгунга қадар кенг тарқалган пневмококк серотиплари спектри аниқланган. Бироқ эмлашлар миллий тақвимига эмлаш киритилганидан кейин унинг самарадорлигини баҳолаш учун пневмококкнинг серотипли спектрини аниқлашга йўналтирилган изланишлар олиб борилмаган. Шундай бўлса-да, пневмококкли инфекциялар серотипли манзараси ва касалланиш тўғрисидаги маълумотларга эмлашларнинг миллий тақвими самарадорлигини башоратлаш мезони сифатида қаралган (Азимова Г.А., 2014; Даминов Т.А., Таджиева Н.У., Туйчиев Л.Н., 2017).

Адабиётлар таҳлиliga кўра айни пайтда пневмококкли инфекцияларга қарши вакцинапрофилактика самарадорлигини ўрганиш ўта долзарб муаммолар сирасига киради. Пневмококк ташувчанлик алоқада бўлган соғлом болалар орасида пневмококк касалликларининг тарқалишига олиб келиши ва касалликнинг кенг қулоч ёйиши туфайли *Streptococcus pneumoniae* ташувчанлигини ўрганиш жуда муҳим аҳамият касб этади. *Streptococcus pneumoniae* серотиплар спектри ҳанузгача тўлиқ ўрганилмасдан қолаётганлиги яна бир фактни – пневмококк штамmlарининг пенициллин, макролидлар ва бошқа антибактериал препаратларга чидамлилиги ортишини энг долзарб масалалар сирасига қўшади. Таъкидлаш жоизки, пневмококкли инфекция – вакцинапрофилактика ёрдамида назорат остига олиниши талаб этиладиган муҳим ва хавфли касаллик. Шу сабабли пневмококкли касалликларни ташхислаш ва даволашнинг замонавий аспектларини ўрганиш, шунингдек, *Streptococcus pneumoniae*га қарши эмлашнинг кичик ёшдаги болаларда серотиплар спектри ҳамда касалликка таъсирини баҳолаш тиббиёт соҳасидаги ўта долзарб масалалардан бири бўлиб ҳисобланади ва муҳим илмий ва амалий аҳамиятга эгадир.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Тадқиқот мавзуси Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг «Болаларда туғма ва орттирилган касалликларнинг олдини олиш, ташхислаш ва даволаш усуллариини такомиллаштириш» (давлат қайд рақами 01980006703) илмий-тадқиқот ишлари тематик режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади *Streptococcus pneumoniae*га қарши эмлашнинг болаларда респиратор касалликлар частотаси, шунингдек, кичик ёшли болаларда пневмококкнинг ташувчанлигини ва серотипли спектрини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

пневмококка қарши эмлашнинг болаларда *Streptococcus pneumoniae* ташувчанлиги тарқалишига таъсирини баҳолаш;

Streptococcus pneumoniaeга қарши эмлаш профилактик эмлашлар миллий тақвимига киритилгандан кейин эмлашнинг болаларда респиратор касалликлар частотасига таъсирини баҳолаш;

профилактик эмлашлар тақвимига Streptococcus pneumoniae га қарши эмлаш жорий этилганидан кейин Streptococcus pneumoniaeнинг серотиплари спектрини аниқлаш;

ўткир респиратор касалликларда амбулатория шароитида қўлланилувчи антибактериал препаратларни таҳлил қилиш;

Streptococcus pneumoniaeнинг болаларда қўлланилувчи антибиотикларга сезувчанлигини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ТошПТИ клиникаси, Тошкент шаҳридаги 1-сон болалар шифохонаси ўткир респиратор инфекциялар билан касалланган кичик ва катта ёшдаги 495 нафар ҳамда уюшган ва уюшмаган 1,5 ёшдан 6 ёшгача бўлган 153 нафар соғлом болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб соғлом ва бемор болаларнинг қони, ўрта кулоқдан олинган оқма, сийдик ҳамда назофарингеал шилик ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, бактериологик, серологик, молекуляр-генетик, статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

1 ёшдан катта бўлган болаларда Streptococcus pneumoniae респиратор касалликларининг етакчи кўзгатувчиси эканлиги аниқланган;

пневмококкли инфекцияга қарши эмлаш пневмококкнинг патоген штамmlарини ташувчанлигини пасайиши, шунингдек, 5 ёшгача бўлган болаларда умумий респиратор инфекциялар билан касалланишнинг камайишига олиб келиши исботланган;

пневмококкли инфекцияга қарши эмлаш орқали Streptococcus pneumoniaeнинг энг кўп тарқалган 1, 3, 5, 14, 19 патоген штамmlари йўқотилганлиги аниқланган;

асоратланмаган респиратор касалликлар билан оғриган болаларда биринчи қатор препаратлар сифатида цефароспоринли антибиотиклардан нораціонал фойдаланилганлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

пневмококк вакцинаси билан эмлаш натижасида болаларда респиратор касалликларининг камайиши аниқланган;

антибактериал препаратларнинг нораціонал тайинланиши натижасида сезувчанликнинг макролидларга резистентликнинг ошишига олиб келиши исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жихатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, олинган натижаларга статистик текширув усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан

таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Streptococcus pneumoniae нинг серотиплар спектри тўғрисида маълумотларга эга бўлиш айти пайтда пневмококкли инфекцияларга қарши ялпи эмлаш самарадорлигини баҳолаш ҳамда вакцинапрофилактикани амалга оширишнинг мақсадга мувофиқлигини асослаш имконини берган. Эмлаш орқали Streptococcus pneumoniae нинг бурун-ҳалқум ташувчанлигини камайтириш мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти макролид антибиотикларга пневмококк штамлари резистентлик даражасининг ошиши пневмококкли инфекцияларни даволашда макролидларни мунтазам қўллашнинг мақсадга мувофиқ эмаслигининг исботланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Streptococcus pneumoniae га қарши эмлашнинг болаларда респиратор касалликлар частотаси, шунингдек, кичик ёшли болаларда пневмококкнинг серотиплар спектрига таъсирини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Болаларда пневмококкли зотилжамни даволашни оптималлаштириш усуллари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 10 декабрдаги 8н-р/346-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома бактерияларнинг антибиотикларга сезувчанлигини аниқлаш асосида болаларда зотилжамни ташхислаш ва даволаш усулларини оптималлаштириш имконини берган;

«Болаларда отитларни даволашни оптималлаштириш усуллари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 10 декабрдаги 8н-р/347-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома бактерияларнинг антибиотикларга сезувчанлигини аниқлаш орқали болаларда ўткир ўрта отитни эрта ташхислаш ва даволаш учун зарурий чора-тадбирларни амалга ошириш имконини берган.

Streptococcus pneumoniae га қарши эмлашнинг болаларда респиратор касалликлар частотаси, шунингдек, кичик ёшли болаларда пневмококкнинг серотипли спектрига таъсирини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Тошкент ва Жиззах вилоятларидаги кўп тармоқли болалар тиббиёт марказлари ҳамда Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 6 мартдаги 8н-д/52-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар ташхислаш, даволашда сарф-харажатларни қисқартириш, асоратлар сонини камайтириш ҳамда беморларнинг стационар даволаниш муддатини икки койка/кунга қисқартириш орқали тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 107 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари таърифланган, диссертация ишининг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатиб берилган, ишнинг илмий янгилиги ва натижаларнинг амалий аҳамияти келтирилиб, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, эълон қилинган ишлар ҳамда диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар баён қилинган.

Диссертациянинг **“Болаларда пневмококкли инфекциялар: эски муаммолар ва янги имкониятлар (адабиётлар шарҳи)”** деб номланган биринчи бобида пневмококк инфекцияси билан касалланиш ва иммунопрофилактика имкониятлари, *Streptococcus pneumoniae*нинг биологик хусусиятлари, лаборатор ташхислаш усуллари ҳамда пневмококкли инфекциялар, серотиплари хилма-хиллиги ва уларнинг антибиотиксезувчанлиги ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Беморлар ва тадқиқот усуллари”** деб номланган иккинчи бобида клиник материал, тадқиқот усуллари ва даволаш усуллари батафсил баён этилган.

Амбулатор шароитда болалардаги ўткир респиратор касалликларни даволаш тактикасини ўрганиш мақсадида Тошкент шаҳар Юнусобод туманидаги оилавий поликлиникалар базасида 1 ёшдан 9 ёшгача бўлган болаларнинг 308 та амбулатор картаси (Ф-112) ретроспектив таҳлили олиб борилди. Таҳлилда ЎРИнинг нозологик (bronхитлар, тонзиллитлар, зотилжам, риносинуситлар ва лорингитлар) структураси ва антибактериал терапияни қабул қилиш частотаси баҳоланди. Шунингдек, ЎРИда антибиотиклар қабул қилишнинг умумий фармако-эпидемиологик таҳлили ўтказилди ва шу асосда болаларда ЎРИда тизимли антибактериал препаратлар қабул қилиш частотаси алоҳида ўрганилди.

Эмлашга қадар соғлом болаларни *S.pneumoniae*нинг назофарингеал ташувчанлигига текшириш мақсадида Тошкент шаҳридаги мактабгача таълим муассасасига қатновчи-уюшган ҳамда уюшмаган 76 нафар 1,5 ёшдан 6 ёшгача бўлган соғлом болалар текширилди. *S.pneumoniae*ни бактериологик

ажратиш ва антибиотикларга сезувчанликни аниқлаш учун бактериологик усул – *S. pneumoniae*нинг этиологик ролини тасдиқлашда «олтин стандарт» сифатида тан олинган бурун-ҳалқумдан олинган суртмадан фойдаланилди. 76 нафар соғлом болаларда олинган бурун-ҳалқум шиллиғи текширилуви бактериологик ҳамда Грамм бўйиш усулида олиб борилди. Амоксициллин, цефазолин, азитромицин, цефепим, цефтриаксон, цефутоксим, метронидазолга сезувчанлик қайд этилди.

Бундан ташқари респиратор касалликлар билан оғриган 2 ойликдан 9 ёшгача бўлган, Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникаси ҳамда 1-сон шаҳар болалар клиник шифохонаси клиникасида даволанган 96 нафар (улардан 51 нафари (53,1%) қизлар ва 45 нафари (46,9%) ўғил болалар) болалар клиник-лаборатор кўрикдан ўтказилди. Ўткир ўртача отит (ЎЎО) кўзгатувчисининг этиологик спектрини аниқлаш мақсадида 91 нафар (улардан 48 нафари (52,7%) ўғил ва 43 нафари (47,3%) қиз) болалар текширувдан ўтказилганда 30 нафар (33,0%) болада икки томонлама ҳамда 61 нафар (67,0%)ида бир томонлама жараён кузатилди. Бунда болаларнинг ёш градацияси 1 ёшдан 15 ёшгача ($6,9 \pm 0,3$ ёш)ни ташкил этди. Касалликнинг этиологик омилени аниқлаш мақсадида бурун-ҳалқум суртмаси ва ўрта қулоқнинг йирингли суюқлиги бактериологик текшириш усулида текширилди ҳамда антибактериал препаратларга сезувчанлик аниқланди.

Зотилжам билан касалланган болалар сийдигида пневмококк антигенини аниқлаш мақсадида 1 ёшдан 5 ёшгача бўлган, зотилжам туфайли госпитализация қилинган 52 нафар болада иммунхроматографик тез тест («Binax NOW Streptococcus pneumoniae Test», АҚШ) ўтказилди. Бунда болаларнинг ўртача ёши 2,6 ёшни ташкил этди ва уларнинг 66,7 фоизи ўғил болалар бўлди. Бу тест бошқа културал текшириш усуллари билан бирга *Streptococcus pneumoniae*нинг этиологик омилени тасдиқлаш мақсадида амалга оширилди. Тест бўйича сийдикда *Streptococcus pneumoniae* антигенини аниқлаш учун ўртача 1 кун керак бўлди, бу пайтда *Streptococcus pneumoniae* ни културал усулда аниқлаш учун 3–4 кун керак бўлар эди.

Эмлаш татбиқ этилгандан кейин соғлом болаларни *S.pneumoniae*нинг назофарингеал ташувчанлигига текшириш мақсадида ўз таркибида конъюгирланган токсик бўлмаган дифтерия оқсили – CRM 197 (CRM – чорраҳали реактивлик билан материал) ташувчи 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F пневмококк серотипларининг полисахарид капсулани антигенлари ва адъювант сифатида алюминий фосфат сақлаган, таркибида латекс бўлмаган бир дозали флаконлар ва бир дозали шприц-тюбик кўринишида бўлган ПКВ – 13 вакцинаси билан 3 дозада эмланган соғлом 77 нафар уюшмаган, яъни болалар мактабгача таълим муассасаларига бормайдиган болаларнинг бурун-ҳалқум шиллиғида *S.pneumoniae* мавжудлиги бактериологик текширилди. Текширувлар эмлашдан 2 йил ўтгандан кейин олиб борилди (1-жадвал).

Болаларни Превенар вакцинаси билан эмлаш схемаси

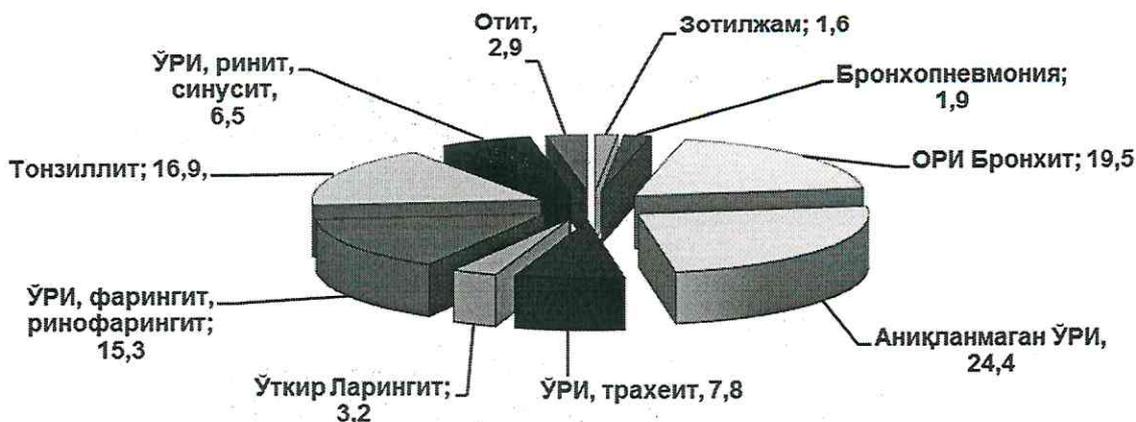
Эмлаш бошлангандаги ёши	Доза	Дозалар миқдори	Схемаси
2 ойликдан 6 ойликкача	0,5 мл	2+1 ревакцинация	2 + 1: иккита доза киритишлар ораси 4 ҳафтадан кам бўлмаган интервал билан. Биринчи доза чақалоққа 2 ойлигида, иккинчиси – 3 ойлигидан бошлаб киритилди. Ревакцинация 12 ойликда бир марта ўтказилди.

*S.pneumoniae*ни идентификациялаш мақсадида материалларнинг истиқболли ПЗР (полимераз занжирли реакция) (ПЦР) тадқиқи Ўзбекистон Республикаси ССВ Вирусология илмий-текшириш институти ПЦР лабораториясида ўтказилди.

Диссертациянинг “Антибактериал препаратларни рационал қўллашни баҳолаш ва вакцинопрофилактикадан олдин соғлом ҳамда респиратор инфекцияли болалар орасида *S.pneumoniae*нинг бурун-хақум ташувчанлиги” деб номланган учинчи бобида шахсий кузатув натижалари таҳлил қилинган.

Амбулатор шароитда ўткир респиратор инфекциялар билан оғриган болаларда антибактериал препаратларни қўллашнинг рационаллигини баҳолаш бўйича олиб борилган текширувлар натижаси шуни кўрсатдики, ЎРИ таркибида кузатилган 308 нафар (143 нафари (46,4%) ўғил ва 165 нафари (53,6%) қиз) болалар ичида биринчи ўринни – ЎРИ таркибида кўплаб ва аниқланмаган локализациялар билан юқори нафас йўллари ўткир респиратор инфекциялари (75 та ҳолат; 24,4%), иккинчи ўринни – ўткир бронхит (60 нафар бола; 19,5%), учинчи ўринни – ўткир тонзиллитлар (52 нафар бола; 16,9%), тўртинчи ўринни – ўткир фарингитлар, ринофарингит (47 нафар бола; 15,3%), бешинчи ўринни – ўткир трахеитлар (24 нафар бола; 7,8%) эгаллади, кейинчалик пасайиш жараёнида ўткир риносинуситлар ва ларингитлар ҳам учради (20 нафар бола 6,4%; 10 нафар 3,2%). Амбулатор хариталарда ўткир респиратор вирусли инфекция, фарингит, ларингит, трахеит, ўткир бронхит (оддий ёки обструктив) сифатида белгиланган респиратор эпизодлар асоратланмаган ЎРИ сирасига киритилди. Асоратланган шакллар орасида 11 нафар беморга ўткир зотилжам ҳамда бронхопневмония ташхиси қўйилган. 9 нафар болада ЎРИ ўткир ўртача отитнинг ривожланиши билан бирга кечган(1-расм).

ЎРИнинг асоратланмаган шакллари орасида антибиотикли терапия 78,5% (болаларнинг 228 нафаридан 179 нафари) ҳолатда тайинланган. Асоратланган ҳолатларда антибиотикли терапия ЎРИ билан оғриган болаларнинг умумий миқдоридан 75% ҳолатда тайинланган. ЎРИни даволаш учун антибиотикларни танлашда врачлар цефалоспаринли препаратлар қаторини афзал кўришган (95,1%). Юқори нафас йўллари инфекцияларини амбулатор даволашда пенициллиннинг муқобили ҳисобланувчи макролидларни тайинлаш частотаси 80,2% ни ташкил этган.



1-расм. Нозологиялар бўйича болаларда ўткир респиратор инфекциялар структураси.

Поликлиника участкасида бронхитларда препаратларни қўллаш тактикаси ўрганилганда уларнинг қўлланиш частотаси юқорилиги аниқланди ва бу кўрсаткич 75% ни ташкил этди. Қўлланиладиган антибактериал препаратлар спектри турлича бўлса ҳам, уларни ўткир бронхитлар ва ўРИнинг асоратланмаган шаклларида асосланмаган ҳолда тайинлаш бирлаштириб туради. Соғлиқни сақлаш тизимидаги бирламчи бўғин шифокорлари орасида тана ҳароратининг сезиларсиз кўтарилиши, шамоллаш, шиллиқ қаватларнинг яққол бўлмаган қизаришларида антибактериал препаратларни тайинлаш одат тусига кирган. Бундай ёндашув бактерияларнинг антибиотиксезувчан штамmlарини камайтириш ва резистент шаклларининг тарқалишида муҳим аҳамият касб этади. Маълумки, бактериал асоратлар ривожланишини бартараф эта олмаслиги ва асоратланмаган ўткир респиратор жараённинг кечишига деярли таъсир кўрсатмаганлиги сабабли тизимли антибиотиктерапия ўРИнинг вирусли этиологиясида самарасиз саналади. Бироқ рад этиб бўлмайдиган фактларга қарамасдан ушбу препаратлар педиатрия амалиётидан кенг миқёсда қўлланишда давом этмоқда.

Тадқиқотни амалга ошириш давомида олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, шифокорлар ўРИнинг асоратланмаган шаклларида кутиш тактикаси ва динамик кузатувга етарлича риоя қилмайдилар.

Асосланган антибактериал терапияга амал қилиш мақсадида ўткир респиратор инфекцияларга амбулатория-поликлиника шароитида ҳар бир индивидуал ҳолатда, айниқса, кичик ёшдаги ва тез-тез касал бўлувчи болаларга тайинланадиган антибиотикларнинг қатъий ҳисобини юритиш мақсадга мувофиқ ҳисобланади. Етарлича асосиз антибиотикни тайинлаш дорига чидамлилиқнинг тарқалишини юзага келтириб, ноҳўя таъсирлар хавфи ва болада микробиотнинг бузилиш хавфини оширади.

Кейинги босқичда эмлашга қадар амалий соғлом болалар боғчаларининг 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган боғча тарбияланувчилари ҳамда 3 ёшгача бўлган уюлмаган болаларда бурун-ҳалқум ташувчанлиги ўрганилди

ва текшириш натижасида микробли манзаранинг 23,6% (18/76) ҳолатида меъёрий микрофлора ўсиши қайд этилди.

Нопатоген флора тадқиқотга жалб этилган боғча болаларининг тўртдан бир қисмида (23,6%) аниқланди. Меъёрий флора, асосан, стафилококклар, яшиллашган стрептококклар, энтеробактерияларнинг турли хил кўринишлари билан ифодаланди (2-жадвал).

2-жадвал

Уюшган ва уюшмаган эмланмаган болаларда бурун-ҳалқум ташувчанлигининг микробли спектрлари

	Микрофлора	Уюшмаган болалар (n=34)		Болалар боғчаларидаги уюшган болалар (n=42)		Жами	
		Abs	%	abs	%	abs	%
1	<i>S.pneumoniae</i>	6	17,6	13	31*	19	25
2	<i>H influenzae</i>	3	8,8	9	21,4*	12	16
3	<i>M catarrhalis</i>	6	17,6	8	19,0	14	18,4
4	<i>S.aureus</i>	6	17,6	4	9,5*	10	13,1
5	<i>S.viridans</i>	1	2,9	7	16,7*	8	10,5
5	Турли	12	35,3	1	2,4*	13	17,1
7	Жами	34	100	42	100	76	100

Изох: * – уюшган ҳамда уюшмаган болалар орасидаги ишончлилиқ даражаси (P<0,05).

Яъни потенциал нопатоген флоранинг ўсиши (биз уни нормофлора сифатида белгиладик) болалар боғчаларидаги болаларнинг тўртдан бир қисмида қайд этилди (23,6%). Нормал флора, асосан, стафилококклар, яшил стрептококклар ва шу кабилар билан ифодаланган. Бу микроорганизмларнинг учраш частотаси бўйича уюшмаган болалар (7/34) – 20,5% ва болалар боғчаларига қатновчи уюшган болалар (11/42) – 23,6% орасида муҳим фарқ аниқланмади, шу билан бирга *S.aureus* уюшмаган болалар орасида уюшган болаларга нисбатан (17,6 ва 9,5%) кўпроқ аниқланди, *S.viridans* эса аксинча бўлди (2,9% ва 16,7%). Шартли-патоген флоранинг ўсиши тадқиқотга жалб этилган уюшган болалар жамоаларида 71% (30/42) уюшмаган болаларга нисбатан 44% (15/34) кўпроқ кузатилди. Умуман олганда, *S. Pneumoniae* ташувчанлиги улуши 25% ни ташкил этди, айти пайтда *H influenzae* ташувчанлиги – 16% ҳамда *M catarrhalis* ташувчанлиги – 18,4% болада қайд этилди.

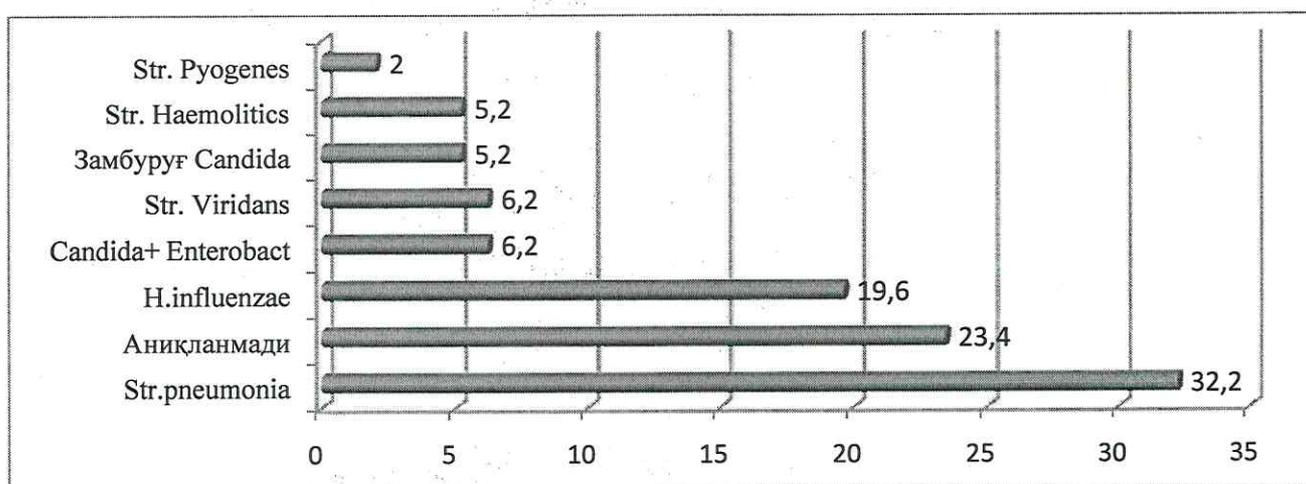
Эмлашга қадар соғлом болаларни *S.pneumoniae*нинг антибактериал препаратларга сезувчанлигини диско-диффузион усули орқали аниқлаганимизда, 76 нафар эмлашдан олдин соғлом болаларда амоксициллин, цефазолин, азитромицин, цефепим, цефтриаксон, цефуроксим, метронидазол сезувчанлик натижалар шуни кўрсатдики, метронидозолга резистентлик мавжудлиги аниқланди (3-жадвал).

2 ойликдан 9 ёшгача бўлган болаларда ўткир респиратор инфекцияларда (пастки нафас йўллари) *S. pneumoniae*нинг бурун-ҳалқум ташувчанлиги, антибиотикларга сезувчанлик бўйича олиб борилган тадқиқотларда қуйи нафас йўллари билан касалланиб касалхонада даволанаётган 96 нафар болада клиник-лаборатор текширишлар ўтказилди.

**Эмлашдан олдин соғлом болаларда *S.pneumoniae* штаммларининг
антибиотикларга сезувчанлигини аниқлаш натижалари, %**

Антибактериал препаратлар	Сезувчан	Чидамли/Сезувчан	Резистент
Азитромицин	100		
Амоксициллин	100		
Цефазолин	100		
Цефепим	100		
Цефуросим	100		
Цефтираксон	100		
Метронидазол		10	90

Кўриқдан ўтказилган болаларда *S. Pneumoniae*нинг 31 штамми (32,2%) ажратилди. Тадқиқотдан олинган натижаларга асосланиб айтиш мумкинки, пневмококк болаларнинг пастки нафас йўллари касалликларида ҳам устунлик қилувчи патоген ҳисобланади (2-расм).



2-расм. Пастки нафас йўллари касалликлари билан касалланган болаларда микробли спектр.

Ёши жиҳатидан пастки нафас йўллари касаллаиқлари билан касалланган 96 нафар бемор болада *S.pneumoniae*нинг 31 та ижобий ҳолати 1–3 ёшли ҳамда 41–0 ёшли болалар контингентида кўп учраганлиги аниқланди. Бу эса кичик ва катта ёшли болаларда учраш частотаси юқорилигидан далолат беради (4-жадвал).

Шунингдек, ажратилган штаммларнинг Тошкент шаҳридаги стационарларда фойдаланилувчи антибиотикка сезувчанлиги аниқланди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики,– 12,9% (4 нафар) беморда азитромицинга заиф сезувчанлик, шунингдек, метронидазолга 90% ҳолатда сезувчанликнинг мавжуд эмаслиги кузатилди.

Ёш бўйича пастки нафас йўллари касалликлари билан касалланган болаларда *S.pneumoniae* нинг учраш частотаси

Ёши	Ижобий ҳолатлар сони	%
1 ёшгача бўлган болалар	6	13,6
1 ёшдан 3 ёшгача	17	40,4%
4 дан 10 ёшгача	8	80%
Жами	31	32,2%

Қайд этиш жоизки, пневмококкнинг инъекцион цефалоспоринларга юқори сезувчанлик сақланиб қолган, бироқ болалардаги шифохонадан ташқари зотилжамда цефалоспоринлардан кенг фойдаланиш тавсия этилмайди. Қўзғатувчиларнинг антибиотиксезувчанлигини сақлаб қолиш учун шифохонадан ташқари зотилжамда улардан фойдаланишни чегаралаш мақсадга мувофиқ ҳисобланади. Текширувлардан олинган натижалар пневмококкнинг макролидлар ва метронидазолга антибиотикорезистентлиги ортиб бориш тенденцияси мавжудлигини кўрсатди (5-жадвал).

5-жадвал

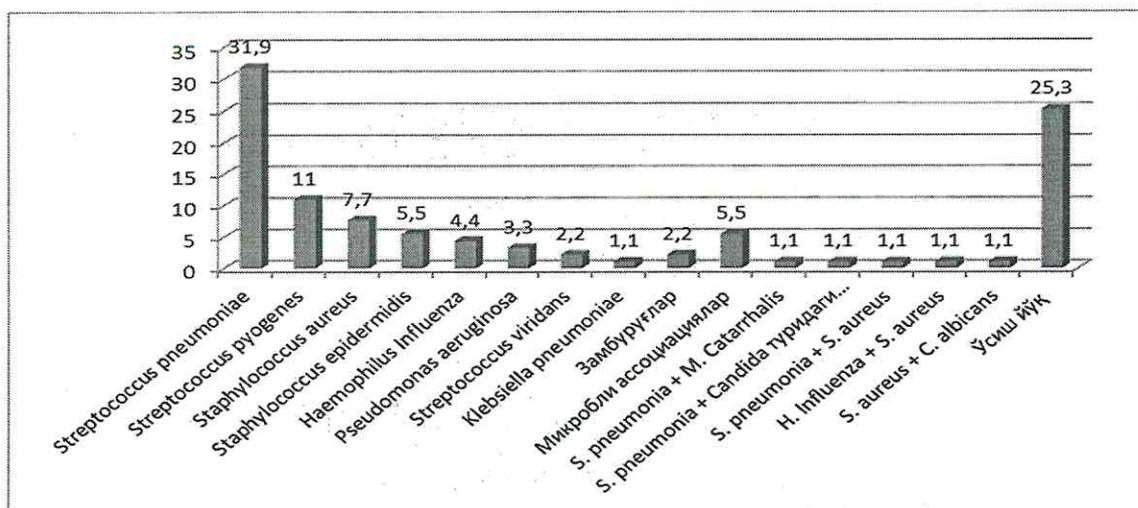
***S.pneumoniae* штаммларининг антибиотикка сезувчанлигини аниқлаш натижалари (%)**

Антибиотиклар	Сезувчан	Чидамли/Барқарор/Сезувчан	Резистент
Азитромицин	87,1	-	12,9
Амоксициллин	100	-	-
Цефазолин	100	-	-
Цефепим	100	-	-
Цефуроксим	100	-	-
Метронидазол	-	-	100

Шундай қилиб, бизнинг маълумотларимиз яна бир бор пневмококк штаммларини антибиотикларга чидамлилиги мониторингини доимий равишда ўтказиб бориш зарурлигини кўрсатмоқда.

Зотилжам билан оғриган болалар сийдигида пневмококкли антигенни аниқлаш мақсадида ўтказилган тест ёрдамида сийдикда *S.pneumoniae*нинг эрувчан антигени аниқланди. Ушбу тестдан фойдаланиб кўриқдан ўтказилганда 52 нафар боладан 35 нафари (67,5%)да *S. pneumoniae* идентификацияланди. Биз, табиийки, ушбу ҳолатда *Streptococcus pneumoniae* зотилжам ривожланишининг этиологик омили бўлганлигини тасдиқлай олмаймиз, бироқ ушбу тестдан микробиологик, иммуногенетик, серологик ва бошқа тестлар билан комплекс тарзда катталарда фойдаланиш мумкин. Ижобий натижа олинган тақдирда антибактериал терапияни оптималлаштириш мумкин бўлади, бу касалликнинг клиник натижаларини яхшилашга олиб келади. Ушбу тест анъанавий микробиологик тадқиқотларни самарали равишда тўлдиради.

91 нафар болада ўткир йирингли ўртача отит ривожланишида *Streptococcus pneumoniae*нинг ролини аниқлаш бўйича олиб борилган текширувлар натижалари ҳам *Streptococcus pneumoniae* энг кўп учровчи бактериал патоген ҳисобланишини кўрсатди (31,9%) (3-расм).



3-расм. Кузатувдаги болаларда ЎЎЙО кўзгатувчиларининг аниқланиш частотаси ва спектри (n=91).

Касал бўлишдан 30 кун аввал 28 нафар (30,8%) бемор антибактериал терапия (амоксициллин, цефуросим, цефиксим, цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон, азитромицин, кларитромицин) қабул қилган. Отитнинг асоратли кечиши 2 нафар (2,2%) болада кузатилди. Тадқиқотни амалга ошириш жараёнида ЎЎЙО кўзгатувчиларининг антибиотикларга сезувчанлигини аниқлаш бўйича олинган маълумотларга кўра *S.pneumoniae*да цефазолин, перфлоксацин, цефуросим препаратларига юқори сезувчанлик сақланиб қолиши аниқланди (6-жадвал).

6-жадвал

***S.pneumoniae* штаммларининг антибиотикларга сезувчанлигини аниқлаш натижалари, % (отит)**

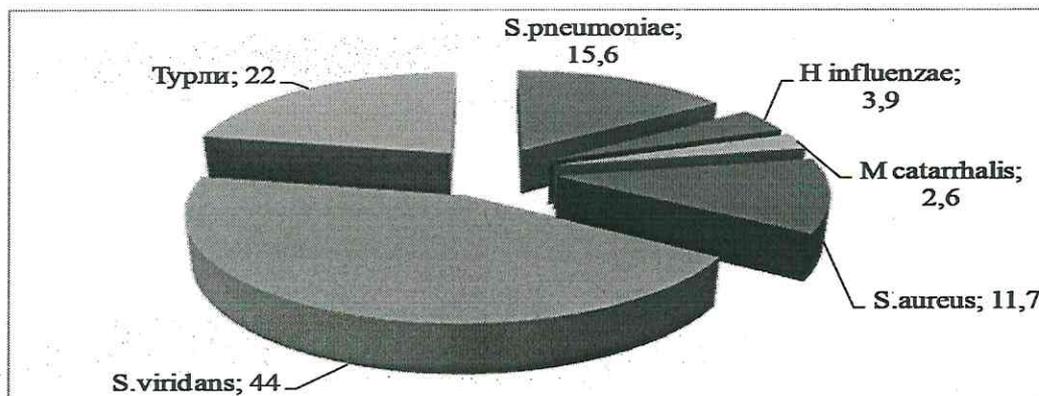
Антибиотик	Сезувчан	Чидамли/Барқарор/Сезувчан	Резистент
Азитромицин	—	62,5	37,5
Амоксициллин/	100	—	—
Цефазолин	100	—	—
Пефлоксацин	100	—	—
Цефуросим	100	—	—

Кулоқ оқмасидан ажратиб олинган штаммларнинг антибактериал сезувчанлиги баҳоланганида *S.pneumoniae*нинг макролидлар (азитромицин)га сезувчанлиги пастлиги ҳамда резистент штаммлар мавжудлиги қайд этилди.

Диссертациянинг “Болаларда вакцинопрофилактикадан кейин *S.pneumoniae*нинг бурун-ҳалқум ташувчанлиги частотаси” деб номланган тўртинчи бобида эмлаш жорий этилганидан кейин соғлом болаларни *S.pneumoniae*нинг назофарингеал ташувчанлигига текшириш натижалари ёритилган.

Маълумки, пневмококкли вакцина эмлашларнинг миллий тақвимида 2015 йилнинг ноябр ойида киритилган. *S. Pneumoniae*нинг серотипли манзарасини баҳолаш мақсадида эмлаш жорий этилганидан кейин биз

томонимиздан 5 ёшдан кичик бўлган 77 нафар соғлом эмланган болаларда бурун-ҳалқум ташувчанлигининг микробли спектри тадқиқ этилди. Соғлом болаларда микробли спектр тадқиқи эмлашдан кейин йил ўтгач бажарилди. Текшириш натижаларига кўра 77 нафар боладан 12 нафарида *S. Pneumoniae* аниқланди ва бу 15,6% ни ташкил этди (4-расм).



4-расм. Соғлом эмланган болаларнинг бурун-ҳалқум суртмаларидан ажратилган штаммлар таркиби.

Биз фақат энг муҳим респиратор патогенларни ажратдик. Бу пневмококка қарши эмланган уюшмаган, яъни болалар боғчаларига қатнамайдиган болалар гуруҳи бўлди.

Эмлашдан олдин ҳамда эмлашдан кейинги болалардаги бурун-ҳалқум ташувчанлигининг микробли спектри солиштирилганида, респиратор патоген бўлган *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ва *M. catarrhalis*ларнинг учраш частотаси уюшмаган болаларда уюшган болаларга нисбатан пастлиги аниқланди. Шунингдек, шартли патоген микроорганизмлар эмланмаган болалар орасида икки баробар кўплиги аниқланди ва 42% (15/34) эмланганларга нисбатан 22% (17/77)ни ташкил этди (7-жадвал).

7-жадвал

Эмлашдан олдин ҳамда эмлашдан кейинги болалардаги бурун-ҳалқум ташувчанлигининг микробли спектри

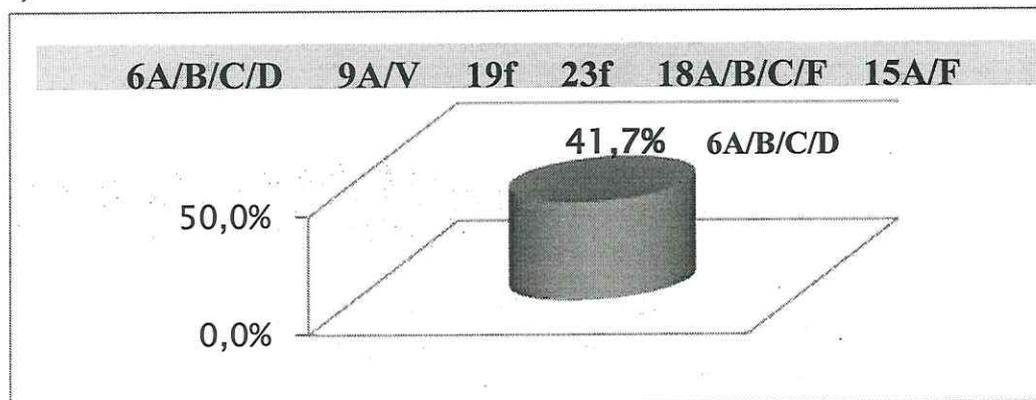
Микрофлора	Эмлашдан олдин микроорганизмларнинг учраш частотаси		Эмлашдан кейин микроорганизмларнинг учраш частотаси		P
	Абс.	%	Абс.	%	
<i>S. pneumoniae</i>	19	25	12	15,6	>0,05
<i>H. influenzae</i>	12	16	3	3,9	<0,05
<i>M. catarrhalis</i>	14	18,4	2	2,6	<0,05
<i>S. aureus</i>	10	13,1	9	11,7	>0,05
<i>S. viridans</i>	8	10,5	34	44	>0,05
Турли	13	17,1	17	22	>0,05
Жами	76	100	77	100	

Эмланмаган ҳамда эмланган болалар орасида микробли спектр солиштирилганида пневмококк вакцинаси билан эмлаш натижасида нафақат *S. pneumoniae*нинг бурун-ҳалқум ташувчанлиги, балки шу билан бирга бошқа

шартли патоген микроорганизмларнинг ҳам камайиши қайд этилди.

Топилган штаммларни серотиплаштириш учун 6A/B/C/D, 9A/V, 23F, 19F, 18A/B/C/F, 15A/F праймерлардан фойдаланилди (Санкт-Петербург, РФ).

Шу 12 та ажратилган намуналардан 5 тасида фақат 6A/B/C/D серотипи аниқланди, қолган серотиплар топилмади. Кўриқдан ўтказилган болаларда пневмококкнинг ажратилган 6A/B/C/D серотипи ПКВ–13 таркибига киради (5-расм).



5-расм. Соғлом эмланган болаларда пневмококк серотиплари.

Ўзбекистон Республикасида эмлаш киритилишидан олдин ўткир зотилжам билан касалланган беморларнинг нафас олиш йўлларида ажратилган пневмококкларнинг серотиплари 1, 3, 5, 6A, 14, 19 серотиплар билан намоён бўлган (Т.А.Даминов, Л.Н.Туйчиев, Н.У.Таджиева, 2016), хорижий тадқиқотлардан олинган маълумотларга кўра эса 19, 23, 1, 5, 6B ва 3 серотиплар зотилжам билан оғриган беморлардан энг кўп ажратилувчи серотиплар бўлиб ҳисобланган. Эмлашдан кейин кенг тарқалган пневмококк серотипларининг йўқолиши эмлашларнинг юқори самарадорлигидан далолат беради.

Шунингдек, *S. pneumoniae* нинг 77 та штамми антибиотикларга сезувчанлик бўйича тестдан ўтказилди. Текширилган антибиотиклар панелига аминопенициллинлар (ампициллин, пенициллин), амоксициллин, азитромицин, ифампицин, фторхинолонлар (ципрофлоксацин), III авлод цефалоспоринли антибиотик (цефатоксим), хлорамфеникол киритилди (8-жадвал).

8-жадвал

Эмлашдан кейин *S.pneumoniae* штаммларининг антибиотикларга сезувчанлигини аниқлаш натижалари, %

Антибиотик	Сезувчан (%)	Резистент (%)
Пенициллин	80	20
Амоксициллин	100	
Азитромицин	70	30
Рифампицин	100	
Ампициллин	52	48
ципрофлоксацин	100	
Цефатоксим	100	
хлорамфеникол	100	

Натижалар шуни кўрсатдики, *S. pneumoniae* рифампицин, ципрофлоксацин, цефатоксим ва хлорамфениколга сезувчанликни сақлаб қолган. Ампициллин, пенициллин ва азитромицинга нисбатан эса резистентлик аниқланган. Штаммларнинг ампицилинга резистентлиги тўғрисида биз томонимиздан олинган маълумотлар олдинги йилларда тарқалган ЎРҚда ампицилиндан кўп фойдаланганлик билан боғлиқлигидан далолат беради. Шундай қилиб, ушбу тадқиқотдан олинган натижалар эмперик антибактериал терапияни яхшилашда антибиотикларга чидамли пневмококк штамларини доимий равишда назорат қилиш ва уларнинг сезгирлигини ўрганиш зарурлигини кўрсатади.

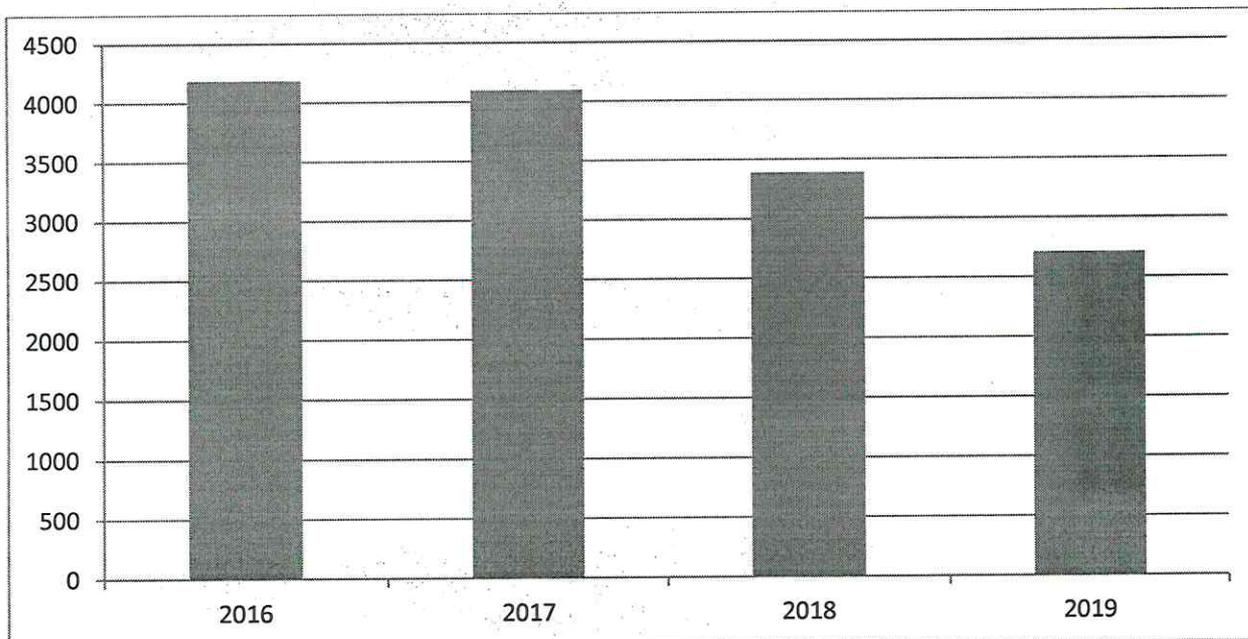
Пневмококкли инфекцияларга қарши эмлаш самарадорлигини баҳолаш мақсадида болаларни эмлаш ҳамда уларнинг пневмококкли инфекциялар инвазив ва ноинвазив шакллари билан касалланишлари ўртасидаги сабаб-оқибат боғлиқлигини ўрганиш учун Тошкент шаҳридаги 7-оилавий поликлиника ҳамда ТошПТИ клиникасида болаларнинг амбулатор хариталари (Ф–112 боланинг ривожланиш тарихи) ва касаллик тарихидан фойдаланилган ҳолда статистик маълумотлар таҳлили ўтказилди. 5 ёшгача бўлган болаларда респиратор касалликлар билан касалланишнинг 2016–2019 йилларда Тошкент шаҳар Мирзо Улуғбек туманидаги 7-оилавий поликлиника бўйича эмлаш самарадорлигининг 3 йиллик кузатилиши натижалари шуни кўрсатадики, 2017 йилда респиратор инфекциялар билан касалланган 5 ёшгача бўлган болаларнинг абсолют сони 4097 ҳолатни ташкил этган бўлса, эмлаш жорий этилганидан кейин 2 йил ўтгач, респиратор инфекциялар билан касалланган 5 ёшгача бўлган болаларнинг умумий сони 2711 ҳолатгача камайган, яъни эмлаш туфайли хизмат кўрсатилаётган аҳоли орасида респиратор касалликлар камайганлиги аниқланди (9-жадвал). Эмланганлик қамрови баҳолаш шуни кўрсатдики, 2016 йилда пневмококкнинг 13 валентли вакцинаси билан эмлаш қамрови 96–97% ни ташкил этган бўлса, 2017–2019 йилда ушбу кўрсаткич 98–100% бўлди ва бу вакцинация билан яхши қамраб олинганликни намойиш этади. Бунга тана ҳароратининг унча юқори бўлмаган кўтарилиши, яққол бўлмаган маҳаллий реакциялар кўринишидаги минимал ножўя реакциялар таъсир кўрсатди.

9-жадвал

Тошкент шаҳар 7-оилавий поликлиника бўйича 5 ёшгача бўлган болаларда респиратор инфекциялар билан касалланиш кўрсаткичи

Йил	Респиратор инфекциялар билан касалланган болалар сони	Касалланишнинг камайиши, %
2016	4189	
2017	4097	15–20
2018	3391	25–30
2019	2711	40–45

2016 йилдан 2019 йилгача бўлган 4 йиллик кузатишлар давомида поствакцинал асоратли ҳолатлар кузатилмади. Инъекция ўрнида камдан-кам ҳолатларда ножўя таъсирлар (гиперемия, оғриқ, тўқиманинг унча катта бўлмаган қалинлашиши) қайд этилди.



5-расм. Респиратор инфекциялар билан ТошПТИ клиникасига госпитализация қилинган 5 ёшгача бўлган болалар сони.

Пневмококкли инфекцияларга қарши эмлаш респиратор инфекциялар билан болаларнинг госпитализация қилиниш частотасига ҳам ўз таъсирини кўрсатди. 2017–2019 йилларда ТошПТИ клиникасига госпитализация қилинганлик ҳақидаги маълумотлар респиратор касалликлар билан оғриган беморлар сонининг камайганлигини кўрсатди. Агар 2015 йилда ТошПТИ клиникасида 5 ёшгача бўлган болалар касалланишининг умумий сони 2068 нафар бўлган бўлса, унда ушбу ҳолат 2016 йилда – 2013, 2017 йилда – 1815, 2018 йилда – 1682, 2019 йилда – 1538 нафарни ташкил этди (5-расм).

Шундай қилиб, пневмококкли инфекцияга қарши режали вакцинапрофилактика жорий этилганидан буён ўтган вақт мобайнида эмлашлар билан қамраб олишнинг юқори даражасига эришилди (98%). Гарчи болаларнинг кўпчилиги эмлашларни ўз вақтида олмаган бўлса ҳам, 98–100% болалар 16–18 ойликкача эмланди.

Пневмококкли инфекцияларга қарши режали эмлашнинг жорий этилиши госпитализацияларни 25% га камайтириш, шунингдек, ўткир респиратор инфекциялар билан касалланишлар сонини қисқартиришга ижобий таъсир кўрсатди.

ХУЛОСА

1. Эмлашга қадар 6 ёшгача бўлган уюшмаган соғлом болалар орасида *S.pneumoniae*нинг бурун-халқум ташувчанлиги частотаси 17,6%, уюшган болаларда эса 31% ни ташкил этди.

2. Пневмококк инфекциясига қарши эмлаш натижасида пневмококк ташувчанлигини 15,6% ҳамда респиратор инфекциялар билан умумий касалланишни 40–45% га камайтиришга эришилди.

3. Пневмококк инфекциясига қарши эмлаш эмлашдан олдин мавжуд бўлган 1, 3, 5, 14, 19 серотипларининг йўқолишига олиб келди, бу эса 13-валентли Превенар вакцинасининг юқори самарадорлигидан далолат беради.

4. Кичик ёшдаги болаларда ўткир ўрта отитнинг этиологик структураси таркибида ўрта кулоқ оқмаси микробиологик таҳлил қилинганда *S.pneumoniae*нинг устунлик қилиши (31,9%), учраш частотаси бўйича иккинчи ўринда *S. Pyogenes* туриши (11%), камдан-кам ҳолатларда *H. influenzae* (4,4%) ва *M.catarralis* (1,1%) кузатилиши аниқланди.

5. Ўткир респиратор касалликлар билан оғриган болаларда стационар шароитларда ҳам, амбулатор шароитларда ҳам цефалоспоринлар қаторидаги антибиотикларни қўллаш билан антибактериал воситаларнинг нораціонал тайинланиши аниқланди.

6. 2015–2019 йиллар давомида циркуляциядаги *S.pneumoniae* штамmlарининг макролид антибиотиклар (азитромицин)га сезгирлиги 30% гача пасайганлиги қайд этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc 04/30.12.2019.Tib. 29.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

МАХКАМОВА ГУЛНОЗА ТУРАХОДЖАЕВНА

**РОЛЬ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE В ЭТИОЛОГИИ
РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ**

14.00.09 – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.2.PhD/Tib243

Диссертация выполнена в Ташкентском Педиатрическом Институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz

Научный руководитель:

Шамансурова Элмира Амануллаевна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Алиев Ахмаджон Лутфуллаевич
доктор медицинских наук, доцент

Бобомуратов Турдикул Акрамович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Центр повышения квалификации медицинских кадров

Защита диссертации состоится «20» ноября 2020 г. в 13⁰⁰ часов на заседании Научного совета 04/DSc.30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2020 года.

(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2020 года).




А.В. Алимов
Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, д.м.н., профессор


К.Н. Хаитов
Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, д.м.н., профессор


Д.И. Ахмедова
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней,
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии(PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Проблема диагностики и лечения пневмококковых заболеваний продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современном здравоохранении. Самым эффективным и экономически выгодным методом профилактики пневмококковой инфекции является вакцинация. По данным ВОЗ «...вакцинация – единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией»⁴. Следовательно, необходимы разработка и внедрение мероприятий для профилактики этих болезней у детей. Согласно позиции ВОЗ, «...во многих странах рутинное применение пневмококковых конъюгированных вакцин резко сократило число случаев серьезных заболеваний, вызванных этим микроорганизмом», в том числе пневмонией»⁵. Учитывая серотиповое разнообразие пневмококка особо важным представляется изучение циркулирующих патогенных штаммов *Streptococcus pneumoniae*. Для оценки эффективности вакцинации наибольшего внимания заслуживает изучение влияния вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* на частоту респираторных заболеваний у детей, а также серотиповый спектр пневмококка у детей раннего возраста.

В мировой практике особое внимание уделяется исследованием по изучению современного серотипового пейзажа пневмококков. Массовая вакцинация пневмококковыми вакцинами в течение нескольких лет резко снизило частоту инвазивных пневмококковых инфекций, ассоциированных с вакцинными штаммами пневмококка. Однако спектр циркулирующих серотипов *Streptococcus pneumoniae* может варьировать в разных странах, поэтому требуются региональные данные о наиболее актуальных серотипах пневмококка для создания новых вакцин и изучения их эпидемиологической эффективности. В связи с этим изучение серотипового пейзажа после внедрения вакцины, а также оценка влияния вакцинации на заболеваемость является чрезвычайно актуальным.

В нашей стране особое внимание уделяется охране здоровья матери и ребенка, в частности ранней диагностике, профилактике и снижению частоты осложнений заболеваний у детей. В комплексе мер по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан указаны «...проведение фундаментальных и прикладных научных исследований по актуальным вопросам инфекционных заболеваний, эпидемиологии, вирусологии, микробиологии, внедрение в деятельность учреждений инфекционной службы инновационных технологий»⁶. В этом направлении поднятие качества медицинских услуг на новый уровень, в том числе укрепление здоровья детей, особенно разработка инновационных методов ранней диагностики приобретает важное значение.

⁴ Документы с изложением позиции ВОЗ в отношении вакцин

⁵ Пневмококковые конъюгированные вакцины для младенцев и детей в возрасте до 5 лет: документ по позиции ВОЗ, февраль 2019 года // https://www.who.int/immunizationPP_pneumococcal_2019_RU.

⁶ Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

Диссертационное исследование способствует реализации целей, изложенных в Указах Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Приказе Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*, пневмококк) наиболее распространенный возбудитель респираторных бактериальных инфекций, менингитов и бактериемии у детей (Пыркова С.А. и соавт., 2019; Albrich W.C. et al., 2019; Liese JG, Schoen C. et al., 2019). Согласно данным зарубежных авторов, болезнь чаще поражает детей раннего возраста. Пневмококки часто бессимптомно колонизируют носоглотку человека, особенно у детей. Бактерия может распространяться на соседние органы, вызывая средний отит и синусит, в результате аспирации вызывать пневмонию или проникать в обычно стерильные среды организма, вызывая сепсис или менингит (Чучалин А.Г. и соавт, 2016; Anderson A.J., 2017; Brealey JC, Chappell KJ, Galbraith S, et al., 2018). Пневмококковые пневмония, менингит и бактериемия расцениваются как тяжелые, нередко угрожающие жизни заболевания, представляющие серьезную проблему для здравоохранения (Магаршак О.О., 2018; Зарипова А.З., Валиева Р.И. ва бошқа, 2018; Thorryington D. et al., 2018). Результаты исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют о том, что вакцинация является эффективным способом предотвращения инфекции, особенно у детей. Для применения вакцинации в качестве эффективного профилактического метода предотвращения заболевания, необходимо понимать этиологию пневмонии. Однако, этиологическое подтверждение бактериальных инфекций в повседневной практике проводится редко, врачи ориентируются на клинические признаки, что затрудняет назначение этиотропной терапии.

В Узбекистане проводились единичные работы по диагностике и лечению пневмококковых инфекций у детей (Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., 2015). Авторами определен спектр циркулирующих серотипов пневмококка до введения вакцины против *Streptococcus pneumoniae*. Однако для оценки эффективности вакцинации необходимы данные о заболеваемости, а также о серотиповом спектре пневмококка после включения вакцинации в КПП. Данные о заболеваемости и серотиповом пейзаже пневмококковых инфекций могут рассматриваться как критерий

прогноза эффективности национальных программ вакцинации (Азимова Г.А., 2014; Даминов Т.А., Таджиева Н.У., Туйчиев Л.Н., 2017).

Проведенный анализ литературных данных показывает, что в настоящее время изучение эффективности вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции является чрезвычайно актуальным. В этой связи особенно актуальным является изучение носительства *Streptococcus pneumoniae*, т.к. носительство пневмококка приводит к распространению пневмококковых заболеваний у контактных детей. Не изученным остаётся изучение серотипового спектра *Streptococcus pneumoniae* после внедрения вакцинации. Все вышеизложенное подтверждает то, что пневмококковая инфекция – важная и опасная патология, требующее вакцинопрофилактики. Таким образом, на основании всего вышеизложенного, изучение современных аспектов диагностики и лечения пневмококковой пневмонии, а также оценка влияния вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* на заболеваемость и серотиповой спектр у детей младшего возраста является чрезвычайно актуальной.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематическим планом Ташкентского педиатрического медицинского института, «Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики врожденных и приобретенных заболеваний у детей» (номер государственной регистрации 01980006703)

Целью исследования является оценка влияния вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* на частоту респираторных заболеваний у детей, а также носительство и серотиповое разнообразие пневмококка у детей раннего возраста.

Задачи исследования:

оценить влияние вакцинации против пневмококка на распространенность носительства *Streptococcus pneumoniae* у детей;

оценить влияние вакцинации на частоту респираторных заболеваний у детей после введения вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* в календарь профилактических прививок;

изучить серотиповый спектр *Streptococcus pneumoniae* после внедрения вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* в календарь профилактических прививок;

проанализировать спектр применяемых антибактериальных препаратов при острых респираторных заболеваниях в амбулаторных условиях;

определить чувствительность *Streptococcus pneumoniae* к применяемым у детей антибиотикам.

Объект исследования: 495 больных детей раннего и старшего возраста с острыми респираторными инфекциями, находившимися под наблюдением в клинике ТашПМИ и городской детской больнице №1; 153 организованных и неорганизованных здоровых детей от 1,5 года до 6 лет.

Предмет исследования: кровь, содержимое среднего уха, моча и

назофарингеальная слизь больных и здоровых детей.

Методы исследования. Проспективное исследование проводилось с использованием общеклинических, бактериологических, серологических, молекулярно-генетических и статистических методов исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

выявлено, что пневмококк остается лидирующим возбудителем респираторных заболеваний у детей младшего возраста;

установлено, что вакцинация против пневмококковой инфекции привела к снижению носительства патогенных штаммов пневмококка, а также к снижению частоты случаев респираторных инфекций у детей до 5 лет;

выявлено, что вакцинация против пневмококковой инфекции привела к исчезновению наиболее распространенных патогенных 1, 3, 5, 14, 19 штаммов *Streptococcus pneumoniae*;

выявлено нерациональное назначение антибактериальных препаратов у детей при неосложненных респираторных заболеваниях в ПЗЗ с преимущественным использованием антибиотиков цефалоспоринового ряда как препаратов первого ряда.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлено, что вакцинация пневмококковой вакциной является эффективным способом профилактики респираторных заболеваний у детей;

установлено, что нерациональное назначение антибактериальных препаратов привело к повышению резистентности к макролидам.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью примененных в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что полученные данные о серотиповом спектре *Streptococcus pneumoniae* в настоящее время позволяют оценить эффективность вакцинации от пневмококковых инфекций и обосновывают целесообразность массовой вакцинопрофилактики. Данные о носоглоточном носительстве вакцинных серотипов *Streptococcus pneumoniae* свидетельствуют об его уменьшении после вакцинации.

Практическая значимость результатов заключается в том что, выявленное повышение уровня резистентности исследованных штаммов пневмококка к макролидным антибиотикам свидетельствуют о нецелесообразности рутинного использования макролидов для лечения пневмококковых инфекций

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов по определению оценки влияния вакцинации против

Streptococcus pneumoniae на частоту респираторных заболеваний у детей, а также серотиповый спектр пневмококка у детей раннего возраста:

утверждены методические рекомендации «Способ оптимизации лечения пневмококковых пневмоний у детей» (Заключение Министерства здравоохранения за № 8н-р/346 от 10 декабря 2018 г.). Эти методические рекомендации позволили диагностировать и оптимизировать способы лечения пневмоний у детей на основе определения чувствительности бактерий к антибиотикам.

утверждены методические рекомендации «Способ оптимизации лечения отитов у детей» (Заключение Министерства здравоохранения за № 8н-р/347 от 10 декабря 2018 г.). Данные методические рекомендации позволяют осуществлять необходимые меры для ранней диагностики и лечения острого среднего отита у детей с определением чувствительности бактерий к антибиотикам.

Полученные результаты исследования внедрены в практическое здравоохранение, в частности в клиническую деятельность Джизакского и Ташкентского областных многопрофильных детских медицинских центров и РСНПМЦ педиатрии МЗ РУз (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за № 8н-д/52 от 6 марта 2019 года). Исследование направлено на оптимизацию способов лечения пневмоний и острого среднего отита у детей на основе определения чувствительности бактерий к антибиотикам. Внедрение предложенного привело к уменьшению затрат на лечение за счет сокращения длительности пребывания больных в стационаре и числа осложнений. Результаты внедрения позволили в два и более раза сократить продолжительность заболевания и на два койко-дня уменьшить длительность пребывания больных в стационаре, уменьшить число осложнений. Социальная значимость состоит в более быстром восстановлении здоровья и социальной адаптации детей.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 3 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 9 журнальных статей, 8 из которых в республиканских, 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Объем текстового материала составляет 107 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и необходимость проведения исследований, охарактеризованы цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические

результаты исследований, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследований в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе «**Пневмококковые инфекции у детей: старые проблемы и новые возможности (обзор литературы)**» диссертации представлены данные о заболеваемости и возможности иммунопрофилактики, о биологических свойствах *Streptococcus pneumoniae* и методах лабораторной диагностики, пневмококковых инфекциях и серотиповом разнообразии пневмококка, его антибиотикочувствительность.

Во второй главе «**Пациенты и методы исследования**» диссертации приведена характеристика клинического материала, методов исследования и методов лечения. Для изучения тактики лечения острых респираторных заболеваний у детей в амбулаторных условиях нами были обследованы дети из семейных поликлиник Юнусабадского района г. Ташкента. Для ретроспективного исследования были отобраны и скопированы данные 308 амбулаторных карт детей (Ф-112). В выборку мы включили амбулаторные карты детей 1-9 лет. Оценивались, нозологическая структура ОРИ (бронхиты, пневмонии, тонзиллиты, риносинуситы, ларингиты) и частота назначения антибактериальной терапии. Также мы провели фармакологический и эпидемиологический анализ получения детьми антибиотиков при ОРИ, в результате чего отдельно изучали частоту назначения системной антибактериальной терапии при ОРИ у детей.

Для определения назофарингеального носительства *S.pneumoniae* у здоровых детей до внедрения вакцинации нами было проведено обследование 76 здоровых детей, посещающих и не посещающих детские сады в возрасте от 1,5 до 6 лет. Для изучения доли *S.pneumoniae* в носительстве респираторных микроорганизмов нами был использован бактериологический метод, который признан "золотым стандартом" диагностики. В качестве биоматериала мы использовали мазок из носоглотки. Использовали бактериологический метод и окраску по Граму, далее определяли чувствительность к антибиотикам. Чувствительность определяли к амоксициллину, цефазолину, азитромицину, цефепиму, цефтриаксону, цефуроксиму, метронидазолу.

Кроме того, проведено клинико-лабораторное обследование 96 детей с заболеваниями нижних дыхательных путей в возрасте от 2 месяцев до 9 лет, находившихся на стационарном лечении в клинике Ташкентского педиатрического медицинского института и ГДКБ №1 г. Ташкента. Количество девочек, их было 51 (53,1%), превышало количество мальчиков — их было 45 (46,9%). В целях определения этиологического спектра возбудителей острого среднего отита (ОСО) у детей проведено обследование 91 ребенка среди них 48 (52,7%) мальчиков и 43 (47,3%) девочек, 30 (33,0%) детей с двусторонним процессом и 61 (67,0%) — с односторонним. Возрастная градация детей составила от 1 года до 15 лет ($6,9 \pm 0,3$ лет) У них проводились бактериологические исследования носоглоточной слизи и

выделений из уха согласно стандартной методике, определяли чувствительность к антибиотикам.

Определение пневмококкового антигена в моче с помощью иммунохроматографического теста («BinaxNOW Streptococcus pneumonia Test», США) проводили у 52 детей от 1 года до 5 лет, госпитализированных по поводу пневмонии, из которых 66,7% были мальчики. Средний возраст составил 2,6 года. Тест проведен для подтверждения пневмококковой этиологии в сочетании с культуральными и другими методами. В среднем на выявление антигена *Streptococcus pneumoniae* в моче требовался 1 день, тогда как для проведения культуральных методов выделения *Streptococcus pneumoniae* требуется 3-4 дня.

Для выявления назофарингеального носительства *S.pneumoniae* после внедрения вакцинации было проведено бактериологическое исследование носоглоточной слизи на наличие *S.pneumoniae* у 77 здоровых вакцинированных вакциной ПКВ-13 детей, который содержит полисахаридные капсулярные антигены пневмококковых серотипов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F, конъюгированных с нетоксичным дифтерийным белком-носителем CRM 197 (CRM- материал с перекрестной реактивностью). Доза ПКВ – 13 - 0,5 мл. Вакцина содержит в качестве адьюванта фосфат алюминия. Вакцина PCV 13 представлена в виде однодозовых флаконов и однодозового шприца-тюбика, который не содержит латекса. Все дети были привиты трижды вакцинами PCV 13 Превенар по схеме. Исследование проводилось через 2 года после получения ребенком 3 дозы пневмококковой вакцины (табл. 1).

Таблица 1

Схеме вакцинации детей вакциной Превенар

Возраст начала вакцинации	Доза	Количество доз	Схема
От 2 до 6 мес.	0,5 мл	2+1 ревакцинация	2 + 1: две дозы с интервалом не менее 4-х недель между введениями. Первая доза вводилась в 2-месяца жизни, вторая — с 3-х месяцев жизни. Ревакцинация проводилась однократно в 12 месяцев.

С целью идентификации серотипов *S.pneumoniae* проводилось ПЦР исследование материалов в лаборатории НИИ Вирусологии МЗ РУз.

В третьей главе «Оценка рациональности применения антибактериальных препаратов и частота носоглоточного носительства *S.pneumoniae* среди здоровых детей и детей с респираторными инфекциями до вакцинопрофилактики» диссертации проанализированы результаты собственных исследований.

Результаты исследования по рациональности применения антибактериальных препаратов при острых респираторных инфекциях у детей в амбулаторных условиях показали, что из наблюдаемых 308 детей в структуре ОРИ первое место занимали острые респираторные инфекции

верхних дыхательных путей не уточненной локализации (75 случаев; 24,4%), второе – острый бронхит (60 детей; 19,5%); третье – острые тонзиллиты (52 ребенка; 16,9%), четвертое – острые фарингиты, ринофарингит (47 детей; 15,3%); пятое – острые трахеиты (24 ребенка; 7,8%), в процессе убывания в дальнейшем встречались острые риносинуситы и ларингиты (20 детей, 6,5%; 10 детей, 3,2%). Как видно из диаграммы 1, в структуре ОРИ преобладали неосложненные формы (74,0%; 228 детей из 308). К неосложненным ОРИ были отнесены респираторные эпизоды, которые в амбулаторных картах были обозначены как острая респираторная вирусная инфекция, фарингит, ларингит, трахеит, острый бронхит (простой или обструктивный). (рис.1).

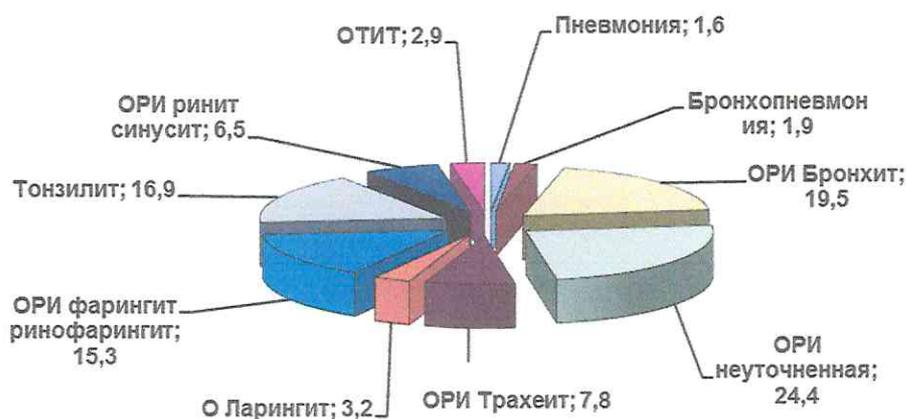


Рис. 1. Структура ОРИ у детей по нозологиям

Среди осложнённых форм у 11 пациентов установлен диагноз острой пневмонии и бронхопневмонии. У 9 детей ОРИ сопровождалось развитием острого среднего отита. Среди неосложненных форм ОРИ, антибиотикотерапия была назначена в 78,5% (179 детей из 228). При осложненных формах антибиотикотерапия назначалась в 75% случаях от общего количества осложненных ОРИ. При выборе антибиотика для лечения ОРИ врачи общей практики отдавали предпочтение препаратам цефалоспоринового ряда (95,1%). Частота назначения макролидов, являющихся альтернативой пенициллинам при амбулаторном лечении инфекций верхних дыхательных путей, составила 80,2%.

Изучение тактики применения препаратов при бронхитах на амбулаторном звене показало высокую частоту их применения, которая составила 75%. Спектр применяемых антибактериальных препаратов был различен. Объединяло их необоснованное назначение при неосложнённых формах ОРИ и острых бронхитах. Врачи первичного звена здравоохранения по привычке применяют антибактериальную терапию при небольшой гипертермии, ринитах, незначительных покраснениях слизистой оболочки глотки. Что заведомо увеличивает число и распространение антибиотикорезистентных штаммов бактерий, ведь общеизвестна неэффективность антибактериальных препаратов при вирусной ОРИ, так как не предотвращает бактериальные осложнения и не оказывает никакого

влияния на неосложненный острый респираторный процесс, однако, широко применяется в практике. Полученные нами данные указывают на то, что врачам необходимо придерживаться тактики выжидания и обязательно динамическое наблюдение при ОРИ без осложнений.

Для обоснованности антибактериального лечения при ОРИ в амбулаторно-поликлинических условиях необходим строгий учет применяемых антибактериальных препаратов у каждого ребенка, особенно в группах часто болеющих и детей раннего возраста. Назначение антибактериального лечения без необходимых оснований повышает риск побочных явлений и нарушение микробиотической флоры ребенка, приводя к антибиотикорезистентности.

Следующим этапом было исследование микробного пейзажа у практически здоровых не вакцинированных неорганизованных детей в возрасте 1,5-3 года, и также воспитанников детского сада 3-6 лет. При исследовании носоглотки у 23,6% (18/76) случаев отмечен рост нормальной микрофлоры (табл. 2).

Таблица 2

Микробный спектр при носоглоточном носительстве у организованных и неорганизованных детей до вакцинации

	Микрофлора	Неорганизованные дети (n-34)		Дети, посещающие детский сад (n-42)		Всего	
		abs	%	abs	%	abs	%
1	<i>S.pneumoniae</i>	6	17,6	13	31*	19	25
2	<i>H influenzae</i>	3	8,8	9	21,4*	12	16
3	<i>M catarrhalis</i>	6	17,6	8	19,0	14	18,4
4	<i>S.aureus</i>	6	17,6	4	9,5*	10	13,1
5	<i>S.viridans</i>	1	2,9	7	16,7*	8	10,5
6	Прочая	12	35,3	1	2,4*	13	17,1
7	Всего	34	100	42	100	76	100

Примечание: * - достоверность данных между организованными и неорганизованными детьми (P<0,05)

Т.е. рост потенциально непатогенной флоры (мы обозначили ее как нормофлору) отмечен у четверти детей из детских садов (23,6%). Нормальная флора была представлена преимущественно стафилококками, зелеными стрептококками и пр. Достоверных отличий по частоте встречаемости этих микроорганизмов у неорганизованных (7/34)- 20,5% и как организованных (11/42) – 23,6% детей не было, в то же время *S.aureus* чаще обнаруживался у неорганизованных по сравнению с организованными (17,6 и 9,5%), а *S.viridans* наоборот (2,9% и 16,7%). Условно патогенная флора чаще встречалась у организованных детей - 71% (30/42) по сравнению с неорганизованными - 44% (15/34). В целом, носительство *S. Pneumoniae* составило 25%, в то время как носительство *H. influenzae* отмечено у 16%, а *M. catarrhalis* – у 18,4% детей.

Изучение профиля антибиотикочувствительности изолятов пневмококка к антимикробным препаратам изучали при помощи диско-

диффузионного метода у не вакцинированных 76 здоровых детей. При интерпретации использовали определения резистентный, устойчивый и чувствительный. Данные по антибиотико-чувствительности показали устойчивость к метронидозолу (табл. 3).

Таблица 3

Антибиотико-чувствительность выделенных штаммов *S.pneumoniae* у здоровых не вакцинированных детей

Антибактериальные препараты	Чувствительный	Устойчивый	Резистентный
Азитромицин	100		
Амоксициллин	100		
Цефазолин	100		
Цефепим	100		
Цефуроксим	100		
Цефтираксон	100		
Метронидозол		10	90

С целью выявления возбудителя было проведено клиничко-лабораторное обследование 96 детей от 2 месяцев до 9 лет, с острыми заболеваниями нижних дыхательных путей, у которых в 32,2% случаев был выделен штамм *S. Pneumoniae*.

На основании результатов исследования можно сказать, что пневмококк является преобладающим патогеном при респираторных заболеваниях нижних дыхательных путей у детей (рис.2).

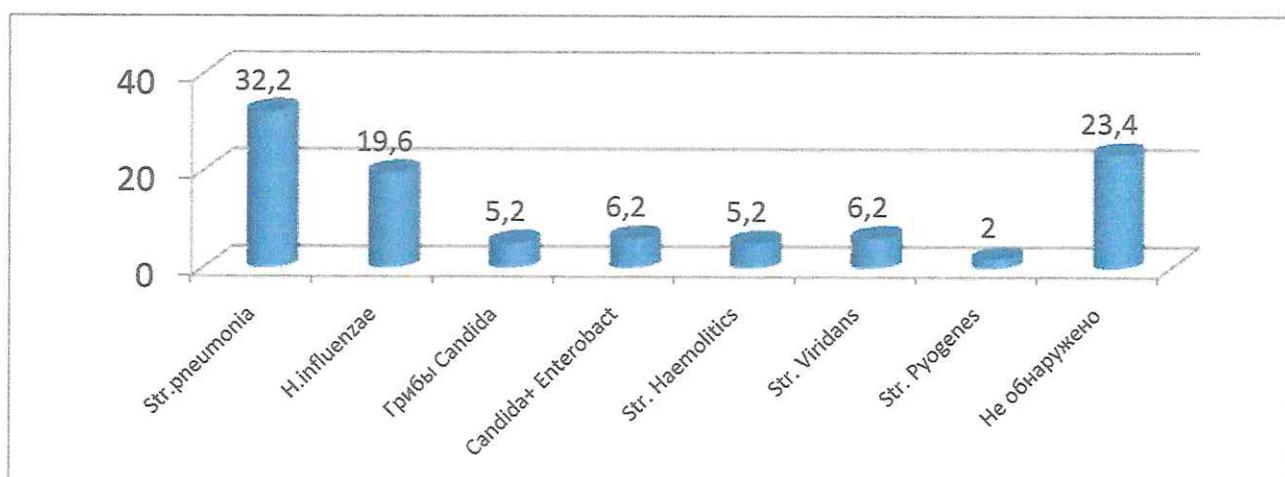


Рис. -2. Микробный спектр при респираторных заболеваниях нижних дыхательных путей у детей.

При рассмотрении частоты выявления *S.pneumoniae* у 96 больных с поражением нижних дыхательных путей в возрастном аспекте мы выявили, что из 31 положительного случая *S.pneumoniae* чаще определялась в возрастной группе 4-10 лет и 1-3 года. Т.е. *S.pneumoniae* является преобладающим возбудителем респираторных заболеваний как у детей раннего, так и старшего возрастов (табл.4).

Таблица 4

Частота выделения *S.pneumoniae* у детей с поражением нижних дыхательных путей в зависимости от возраста

Возраст	Кол- во детей	Число положительных случаев (абс.)	Частота положительных случаев (%)
До 1 года	44	6	13,6
от 1 до 3 лет	42	17	40,4%
от 4 до 10 лет	10	8	80%
Всего	96	31	32,2%

Далее была определена чувствительность выделенных штаммов пневмококка к антибиотикам, используемым в стационарах г. Ташкента. Результаты исследований показали, что антибиотикочувствительность к азитромицину - из 31 полученных образцов 12,9% случаев (у 4 пациентов) были резистентны к нему, а также в 90% случаев отмечено отсутствие чувствительности к метронидазолу.

Необходимо отметить, что сохраняется высокая чувствительность пневмококка к инъекционным цефалоспорином, однако цефалоспорины не рекомендованы для широкого использования при внебольничных пневмониях у детей. Для сохранения антибиотикочувствительности возбудителей целесообразно ограничение их использования при внебольничных пневмониях. Наше исследование выявило тенденцию нарастания антибиотикорезистентности пневмококка к макролидам, и метронидазолу (таб.5).

Таблица 5.

Результаты определения чувствительности штаммов *S.pneumoniae* к антибиотикам (%)

Антибиотики	Чувствительны	Устойчивы	Резистентны
Азитромицин	87,1	-	12,9
Амоксициллин	100	-	-
Цефазолин	100	-	-
Цефепим	100	-	-
Цефутоксим	100	-	-
Метронидазол	-	-	100

При определении пневмококкового антигена в моче у 52 детей с пневмонией *S. pneumoniae* был идентифицирован в 35 случаях (67,5%). Мы естественно не можем утверждать, что *Streptococcus pneumoniae* в этих случаях явилось этиологическим фактором развития пневмонии, и данный тест не может быть использован в качестве подтверждения этиологической роли *Streptococcus pneumoniae*. Возможно, выявление пневмококкового антигена в моче является дополнительным тестом для диагностики этиологии пневмококковой пневмонии у взрослых пациентов в дополнение к традиционным микробиологическим исследованиям.

Определение роли *Streptococcus pneumoniae* в развитии острого среднего гнойного отита у 91 ребенка также показало, что наиболее частым бактериальным патогеном был *Streptococcus pneumoniae* (31,9%) (рис.3).

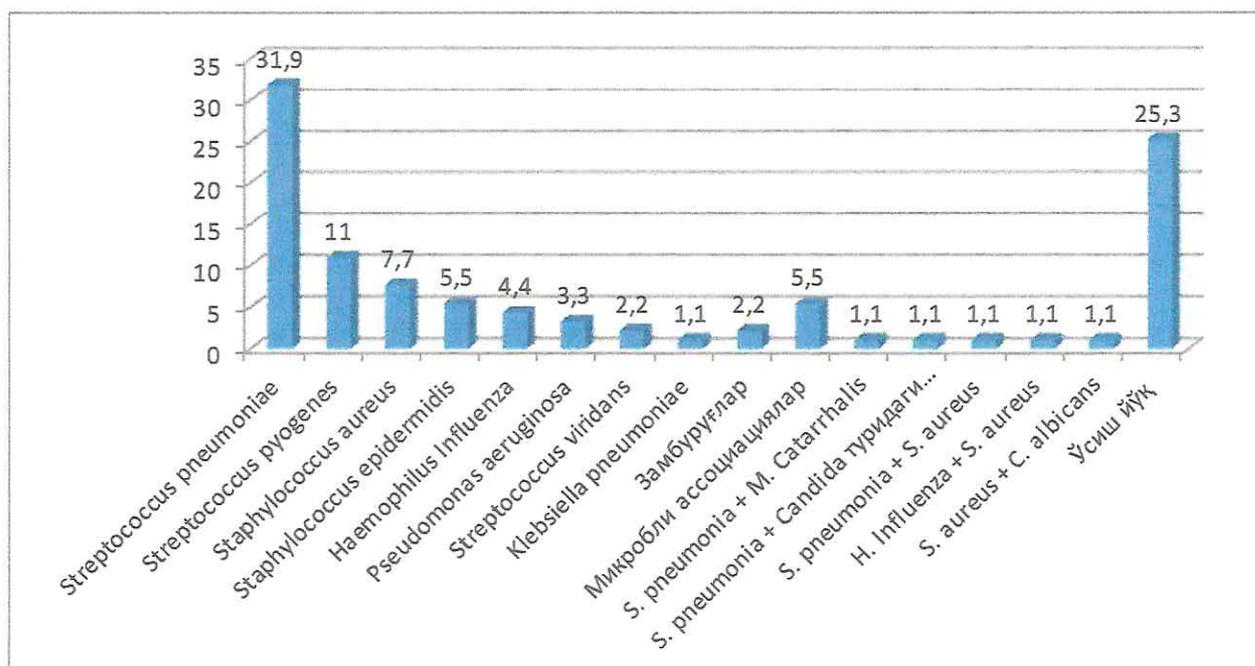


Рис.3. Частота и спектр бактериальных возбудителей острого среднего гнойного отита у детей

Антибактериальную терапию (амоксциллин, цефуроксим, цефиксим, цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон, азитромицин, кларитромицин) в течение 30 дней до заболевания получали 28 пациентов с отитом (30,8%). Осложненное течение отита было установлено у 2 детей (2,2%). По нашим данным, при определении чувствительности возбудителей ОСО к антибиотикам выявлено, что *S.pneumonia* сохраняет высокую чувствительность к пefлоксацину, цефазолину, цефуроксиму. К макролидам (азитромицин) выявлены малочувствительные и резистентные штаммы (табл.6).

**Таблица 6.
Результаты определения чувствительности штаммов *S.pneumoniae* к антибиотикам % (отит)**

Антибиотик	Чувствительные	Устойчивые	Резистентные
Азитромицин	-	62,5	37,5
Амоксициллин/	100	-	-
Цефазолин	100	-	-
Пефлосацин	100	-	-
Цефуроксим	100	-	-

В четвертой главе «Частота носоглоточного носительства *S.pneumonia* среди обследованных детей после вакцинопрофилактики» диссертации обоснованы результаты обследования здоровых детей на

назофарингеальное носительство *S.pneumoniae* после внедрения вакцинации. Как известно, пневмококковая вакцина включена в календарь профилактических прививок в ноябре 2015 г.

Исследование микробного спектра у здоровых детей проведено через 2 года после вакцинации. Результаты исследования показали, что из 77 детей *S.Pneumoniae* выделена у 12 детей, что составило 15,6% (рис. 4).

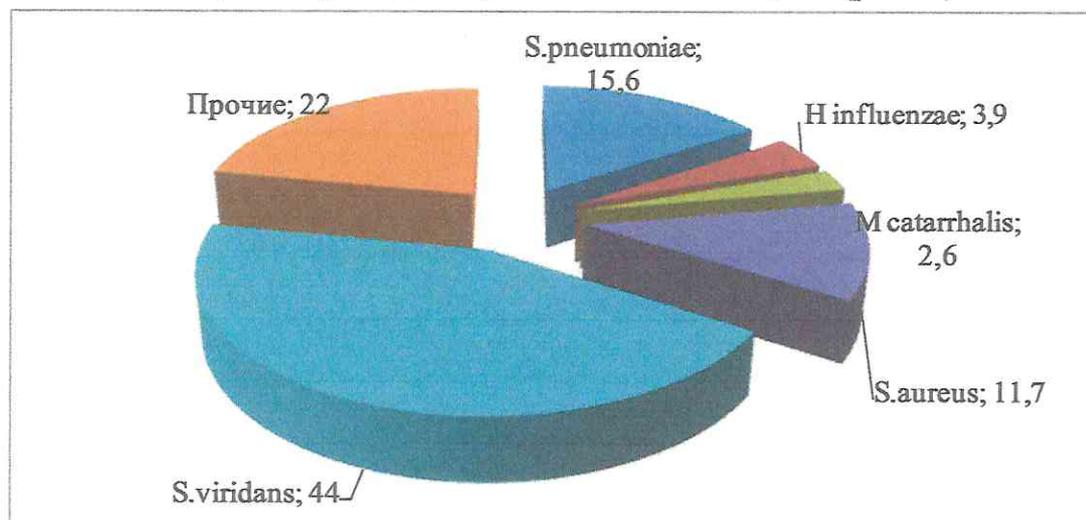


Рис. 4. Структура выделенных штаммов в носоглоточных мазках у здоровых вакцинированных детей

Мы выделяли только наиболее значимые респираторные патогены. Эта группа детей, получавшие вакцинацию против пневмококка была неорганизованной, т.е. дети не посещали детский сад.

Сравнение микробного спектра при носоглоточном носительстве у детей до и после вакцинации, показало что, частота выявления респираторных патогенов *H influenzae*, *S.pneumoniae* и *M. catarrhalis* была существенно ниже в группе детей, не посещавших детский сад по сравнению с группой организованных детей (табл. 7).

Таблица 7
Микробный спектр при носоглоточном носительстве у детей до и после вакцинации

№	Микрофлора	Частота выявленных микроорганизмов до вакцинации		Частота выявленных микроорганизмов после вакцинации		P
		Абс.	%	Абс.	%	
1	<i>S.pneumoniae</i>	19	25	12	15,6	>0,05
2	<i>H influenzae</i>	12	16	3	3,9	<0,05
3	<i>M catarrhalis</i>	14	18,4	2	2,6	<0,05
4	<i>S.aureus</i>	10	13,1	9	11,7	>0,05
5	<i>S.viridans</i>	8	10,5	34	44	>0,05
6	Прочая	13	17,1	17	22	>0,05
7	Всего	76	100	77	100	

Также условно патогенные микроорганизмы в 2 раза чаще высевались у детей, не получивших вакцинацию против пневмококка и составили 42% (15/34) по сравнению с 22% (17/77).

Если сравнивать микробный спектр в целом у детей, не получивших вакцинацию со спектром микроорганизмов у детей, получивших вакцинацию, можно констатировать, что вакцинация против пневмококковой инфекции приводит не только к снижению носительства *S.pneumoniae*, но и других условно патогенных микроорганизмов

С целью исследования серотипового спектра *S. Pneumoniae* после внедрения вакцинации были взяты носоглоточные мазки у 77 здоровых детей в возрасте до 5 лет (рис. 5).

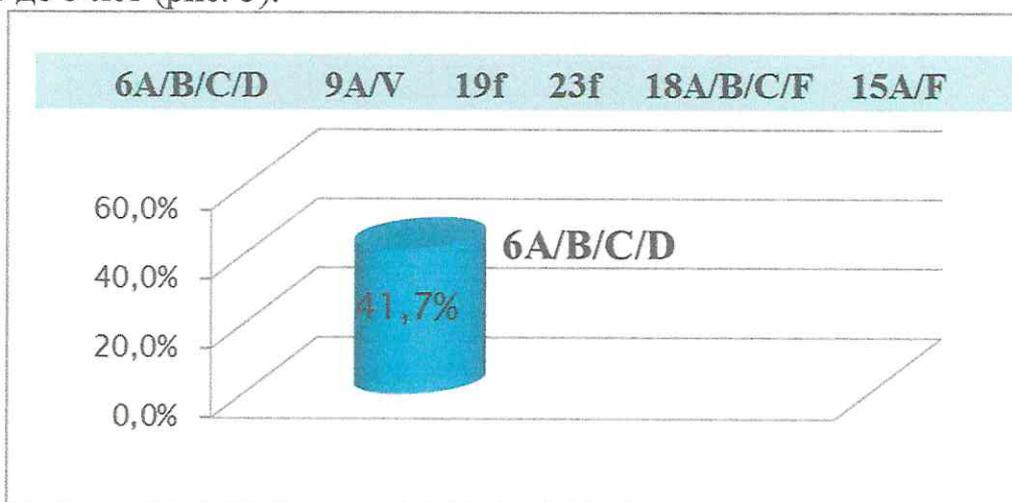


Рис. 5. Серотипы пневмококков у здоровых вакцинированных детей

Из них выявлено 12 штаммов *S.Pneumoniae*. Для серотипирования были использованы праймеры 6A/B/C/D, 9A/V, 23F, 19F, 18A/B/C/F, 15A/F серотипов (изготовлены в НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, РФ). У 5 из 12 выделенных образцов выявлен только серотип 6A/B/C/D, остальные серотипы не выявлялись. Выделенный 6A/B/C/D серотип пневмококка у обследованных детей входит в состав ПКВ -13.

Серотипы пневмококка, выделенные из респираторного тракта больных острой внебольничной пневмонией до внедрения вакцинации в республике (Т.А. Даминов, Л.Н. Туйчиев, Н.У. Таджиева, 2016.г.) были представлены серотипами 1, 3, 5, 6A/B/C/D, 14, 19, а по данным зарубежных исследований наиболее частыми серотипами, выделенными от больных с пневмониями, являлись серотипы 19, 23, 1, 5, 6В и 3. Исчезновение наиболее распространенных серотипов пневмококка после вакцинации свидетельствует об эффективности вакцинации.

Наряду с этим была исследована чувствительность к антибиотикам 77штаммов *S. pneumoniae*. В панель исследованных антибиотиков вошли аминопенициллины (ампициллин, пенициллин,), амоксициллин, азитромицин, рифампицин, фторхинолоны (ципрофлоксацин),

цефалоспориновый антибиотик III поколения (цефатоксим), хлорамфеникол (табл.8).

Таблица 8.

Антибиотикочувствительность выделенных штаммов *S.pneumoniae* у здоровых вакцинированных детей

Антибиотик	Чувствительный(%)	Резистентный (%)
пенициллин,	80	20
амоксициллин	100	
азитромицин	70	30
рифампицин	100	
ампициллин,	52	48
ципрофлоксацин	100	
цефатоксим	100	
хлорамфеникол	100	

Результаты показали, что *S. Pneumonia* сохраняет чувствительность к рифампицину, ципрофлоксацину, цефатоксиму и хлорамфениколу. Отмечено, что к пенициллину и ампициллину выявлено снижение чувствительности, а также резкое снижение чувствительности к азитромицину (70%). Полученные нами данные о резистентности штаммов к ампициллину и азитромицину, по-видимому, связаны с распространенной в предыдущие годы практикой частого использования этих антибактериальных средств при ОРЗ.

Таким образом, наши данные в очередной раз демонстрируют необходимость проведения постоянного мониторинга за распространенностью антибиотикорезистентных штаммов пневмококков и изучение их чувствительности в целях совершенствования эмпирической антибактериальной терапии.

Для оценки эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции и для изучения связи между вакцинацией детей и заболеваемостью инвазивными и неинвазивными формами пневмококковой инфекции использовали данные статистических отчетов по СП № 7 г. Ташкента, клиники ТашПМИ, амбулаторные карты детей (ф.112, история развития ребенка) и истории болезней за 2017 - 2019 гг. Результаты трехлетних наблюдений по СП №7 М.Улугбекского района г. Ташкента за 2016-2019 г. о заболеваемости респираторными заболеваниями детей до 5 лет показывают: если в целом по СП №7 м.Улугбекского района г. Ташкента в 2017 году у абсолютное число детей до 5 лет с респираторными инфекциями составило 4097 случаев, то через 2 года после внедрения вакцинации абс. число детей до 5 лет, больных респираторной инфекцией снизилось до 2711 случаев. Т.е., благодаря вакцинации отмечалось снижение частоты случаев респираторными заболеваниями среди обслуживаемого населения. Изучение охвата вакцинацией показало, что в 2016 году охват составлял 96-97% , 2017-2019 гг это показатель увеличился и составил 98-100%, т.е. охват вакцинацией был хорошим. (табл. 9).

Таблица 9

**Заболеваемость респираторными инфекциями детей до 5 лет по СП №7 г
Ташкента**

Год	Число детей с респираторными инфекциями	% снижения
2016	4189	
2017	4097	15-20
2018	3391	25-30
2019	2711	40-45

Этому способствовали минимальные побочные реакции в виде небольшого подъема температуры, не выраженные местные реакции. За 4 года наблюдений с 2016 по 2019 год не отмечено случаев поствакцинальных осложнений. Отмечались единичные побочные реакции в месте инъекции (гиперемия, боль, небольшое уплотнение ткани).

Вакцинация против пневмококковой инфекции повлияла и на частоту госпитализаций детей с респираторными заболеваниями. Данные о госпитализации в клинику ТашПМИ за 2017-2019г.г. указывают на снижение числа больных с респираторными заболеваниями (рис. 5).

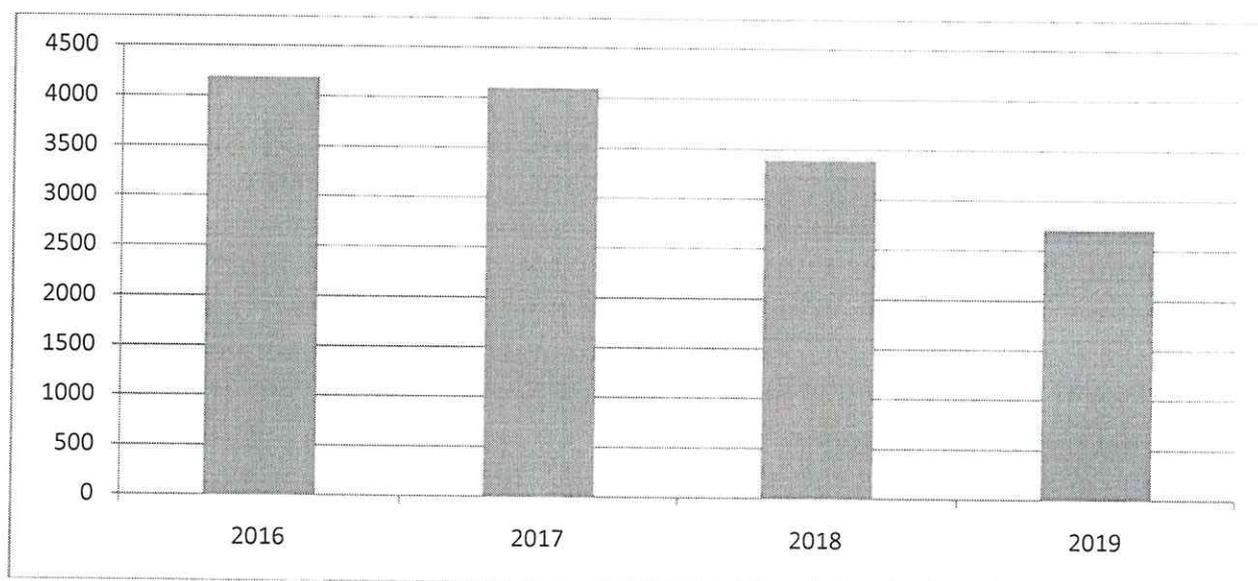


Рис. 5. Число госпитализаций детей до 5 лет с респираторными инфекциями в клинику ТашПМИ

Если общее число поступивших детей до 5 лет в 2015 г в клинику ТашПМИ составило 2068, то в 2016 г -2013, 2017 г -1815, 2018г- 1682, 2019г-1538.

Таким образом, за прошедший с момента введения плановой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции период был достигнут высокий уровень охвата прививками (98%). Хотя большинство детей получили прививки несвоевременно, однако 98-100% детей были охвачены вакцинацией до 16-18 месячного возраста. Внедрение плановой вакцинации против инфекции позволило снизить число госпитализаций на 25%, а также снизить заболеваемость острыми респираторными заболеваниями.

ВЫВОДЫ

1. Частота носоглоточного носительства *S.pneumoniae* у неорганизованных здоровых детей в возрасте до 6 лет до проведения вакцинации составила 17,6%, у посещающих детский сад 31%.
2. Вакцинация против пневмококковой инфекции привела к снижению носительства пневмококка до 15,6%, а также к снижению общей заболеваемости респираторными инфекциями у детей на 40-45%.
3. Вакцинация против пневмококковой инфекции привела к исчезновению серотипов, присутствовавших до внедрения вакцинации, что свидетельствует об эффективности вакцинации для 13 – валентной вакцины Превенар.
4. В этиологической структуре острого отита у детей младшего возраста по данным микробиологического анализа жидкости среднего уха лидирует *S.pneumoniae* (31,9%), вторым по частоте обнаруживается *S. Pyogenes* (11%), реже встречаются *H. influenzae* (4,4%) и *M.catarralis* (1,1%).
5. У детей с острыми респираторными заболеваниями как в стационарных, так и амбулаторных условиях выявлено нерациональное назначение антибактериальных средств с предпочтением антибиотиков цефалоспоринового ряда.
6. В период 2015-2019 гг. зафиксировано снижение чувствительности циркулирующих штаммов *S.pneumoniae* к макролидным антибиотикам (азитромицин) до 30%.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib. 29.01AWARDING OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICALINSTITUTE

MAHKHAMOVA GULNOZA TURAXODJAEVNA

**ROLE OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE IN THE ETIOLOGY OF
RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN, VACCINE PREVENTION
EFFICIENCY**

14.00.09 – Pediatrics

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2020

The theme of doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2017.1.PhD/Tib243

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at the Tashkent pediatric medical institute

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council www.tashpmi.uz and on the website of "ZiyoNet" Information and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: **Shamansurova Elmira Amanulaevna**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Aliev Ahmadjon Lutfullaevich**
Doctor of Medicine, Professor

Bobomuratov Turdikul Akramovich
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization: **Center for advanced training of medical personnel**

The defence of the doctoral dissertation will be held on "20" *november* 2020, at *13⁰⁰* at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No. ____). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city; Tel./fax: (+998) 71-262-33-14.

The abstract of the dissertation was distributed on " ____ " _____ 2020.

(Registry record No. ____ dated " ____ " _____ 2020)



MA
A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

MA
K.N. Khaitov
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

DA
D.I. Akhmedova
Chairwoman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research. The aim of the study is to assess the effect of vaccination against streptococcal pneumonia on the frequency of respiratory diseases in children, as well as the serotypic spectrum of *S.pneumoniae* in young children.

The object of study 495 sick young children with acute respiratory infections monitored at the TashPMI clinic and the City Children's Hospital No. 1; 153 organized and unorganized healthy children from 1.5 years to 6 years.

Scientific novelty of the study is as follows: revealed that pneumococcus remains the leading causative agent of respiratory diseases in young children;

it was found that vaccination against pneumococcal infection leads to a decrease in the incidence of pneumococcal infection, as well as to a frequent incidence of respiratory infections in children under 5 years of age;

it was revealed that vaccination against pneumococcal infection led to the disappearance of the most common pathogenic strains of *Streptococcus pneumoniae*;

revealed irrational use of antibacterial drugs in children with uncomplicated respiratory diseases when using cephalosporins antibiotics as first-line drugs.

Implementation of the research results. Based on scientific results to determine the impact of *Streptococcus pneumoniae* vaccination on the frequency of respiratory diseases in children, as well as the serotypic spectrum of pneumococci in young children:

the methodological recommendations "Method for optimizing the treatment of pneumococcal pneumonia in children" were approved (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-d / 346 dated December 10, 2018). These guidelines made it possible to diagnose and optimize methods for treating pneumonia in children based on determining the sensitivity of bacteria to antibiotics

methodological recommendations "Method for optimizing the treatment of otitis media in children" were approved (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-d / 347 dated December 10, 2018). These guidelines make it possible to implement the necessary measures for the early diagnosis and treatment of acute otitis media in children with the determination of the sensitivity of bacteria to antibiotics.

The results of the study were introduced into practical health care, in particular, in the clinical activity of the Jizzakh and Tashkent regional multidisciplinary children's medical centers and the Republican specialized scientific and practical medical center of pediatrics (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 52 dated March 6, 2019).

The study aims to optimize the treatment of pneumonia and acute otitis media in children based on determining the sensitivity of bacteria to antibiotics. The implementation of the proposed led to a reduction in treatment costs by reducing the length of hospital stay of patients and the number of complications. The results of the introduction made it possible to reduce the duration of the disease by two or more times and reduce the length of hospital stay by two days,

reduce the number of complications. Social significance consists in faster restoration of the health and social adaptation of children.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, practical recommendations and a list of cited literature. The volume of text material is 107 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Шамансурова Э.А., Махкамова Г.Т. Назофарингеальное носительство *S.pneumoniae* у детей до и после внедрения вакцинации// Биомедицина ва амалиёт журнали // Журнал биомедицины и практики. – 2020. - №2. - С.549-554. (14.00.00; 16).
2. Шамансурова Э.А., Махкамова Г.Т. Пневмококковая инфекция: диагностика, лечение, профилактика// Педиатрия - Ташкент, 2012. - № 3-4. - С.83-86 (14.00.00; 16).
3. Шамансурова Э.А., Махкамова Г.Т. Эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой пневмонии среди детей раннего возраста по данным мирового опыта// Биология ва тиббиёт муаммолари. – Самарканд, 2014. - № 1. - С.120-123 (14.00.00; 16).
4. Шамансурова Э.А., Махкамова Г.Т. Характерные особенности показателей теста на определение пневмококкового антигена в моче у детей с пневмонией// Биология ва тиббиёт муаммолари. – Самарканд, 2015. - № 1. -С.96. (14.00.00; 16).
5. Шамансурова Э.А., Махкамова Г.Т. Антибиотикочувствительность пневмококков, выделенных от здоровых детей// Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2015. - № 5. - С. 84 (14.00.00; 3).
6. Шамансурова Э.А., Махкамова Г.Т. Роль *Streptococcus Pneumoniae* в развитии острого среднего отита у детей// Биология ва тиббиёт муаммолари. – Самарканд, 2015. - № 4 (91). - С.169-171. (14.00.00; 16).
7. Shamansurova E.A. Mahkhamova G.T. Characteristic peculiarities of antibiotic sensitivity of pneumococcus isolated in children with pneumonia// European Science Review. Austria Vienna. Juli-August 2015. P. 59-61. (14.00.00; 19)
8. Шамансурова Э.А., Махкамова Г.Т. Лабораторная диагностика заболеваний пневмококковой этиологии // Биология ва тиббиёт муаммолари. Халқаро илмий журнал. - Самарканд 2015. - № 4 (91). - С.169-171. (14.00.00; 16).
9. Шамансурова Э.А., Махкамова Г.Т. Оценка рационального применения антибактериальных препаратов при острых респираторных инфекциях у детей в амбулаторных условиях// Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2017. - специальный выпуск. – С. 95-100. (14.00.00; 16).

II бўлим (II часть; Part II)

10. Махкамова Г.Т. Результаты теста на определение пневмококкового антигена в моче у детей с пневмонией// Сборник материалов международной научно-практической конференции. - Киев, 2014. - С.234-236
11. Шамансурова Э.А., Махкамова Г.Т. Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных от здоровых детей// XXV Национальный конгресс пульмонологов России. -Москва, 2015. – С.121

12. Shamansurova E.A. Mahkhamova G.T. The Role a Diagnostic Test for Streptococcus Pneumonia Antigen Detection in Urine in Patients with Pneumoniae// Poster Session III Infectious Diseases Pediatric Tropical Medicine – Sunday, 2015. - P. 184.
13. Махкамова Г.Т. Частота носительства пневмококков у здоровых детей и их чувствительность к антибиотикам// XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Москва, 2016. - С 96.
14. Шамансурова Э.А., Махкамова Г.Т. Антибиотикочувствительность пневмококков, выделенных у детей с пневмониями // XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Москва, 2016. - С 123.
15. Шамансурова Э.А., Махкамова Г.Т., Кошимбетова Г.К. Частота выделения Str.pneumoniae при пневмониях у детей// XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Москва, 2016. - С 153.
16. Махкамова Г.Т, Махкамова Ш.Б. Распространенность пневмококковых пневмоний до внедрения вакцины против S.pneumoniae в Узбекистане// Сборник тезисов. – Ташкент, 2016. - С 33-34
17. Махкамова Г.Т 6 ёшдан кичик бўлган мактабгача муассасалари тарбияланувчиларида S. pneumoniae нинг бурун-халқум ташувчанлиги. // Актуальные вопросы медицинского образования, современные и инновационные методы преподавания. Международная онлайн конференция. – Ташкент, 2020. – С. 20-22.
18. Шамансурова Э.А., Махкамова Г.Т. Роль streptococcus pneumoniae в развитии острого среднего гнойного отита у детей// Colloquium-journal. - Warszawa, 2020. - №9(61). – С. 58-62.