

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАДРАХИМОВ ПОЛВОН МАШАРИБОВИЧ

**ЖАНУБИЙ ОРОЛБЎЙИ МИНТАҚАСИДА ПНЕВМОКОКК
ИНФЕКЦИЯСИГА ҚАРШИ ЭМЛАНГАН ВА ЭМЛАНМАГАН
БОЛАЛАРДА ШИФОХОНАДАН ТАШҚАРИ ПНЕВМОНИЯ
КАСАЛЛИГИНИ ДАВОЛАШГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАР**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Мадрахимов Полвон Машарибович

Жанубий Оролбўйи минтақасида пневмококк инфекциясига қарши эмланган ва эмланмаган болаларда шифохонадан ташқари пневмония касаллигини даволашга замонавий ёндашувлар 3

Мадрахимов Полвон Машарибович

Современные подходы к лечению внебольничной пневмонии у детей вакцинированных и невакцинированных против пневмококковой инфекции в Южном Приаралье 29

Madrakhimov Polvon Masharibovich

Modern approaches to the treatment of community-acquired pneumonia in children vaccinated and unvaccinated with pneumococcal infection in the South Aral region.....55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works61

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАДРАХИМОВ ПОЛВОН МАШАРИБОВИЧ

**ЖАНУБИЙ ОРОЛБЎЙИ МИНТАҚАСИДА ПНЕВМОКОКК
ИНФЕКЦИЯСИГА ҚАРШИ ЭМЛАНГАН ВА ЭМЛАНМАГАН
БОЛАЛАРДА ШИФОХОНАДАН ТАШҚАРИ ПНЕВМОНИЯ
КАСАЛЛИГИНИ ДАВОЛАШГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАР**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.4.PhD/Tib1519 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) web саҳифанинг www.tashpmi.uz ва “ZiyoNet” ахборот таълим порталининг www.ziynet.uz манзилларига жойланган.

Илмий раҳбар:

Каримджанов Илхамджан Асомович
Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Алиев Ахмадjon Лутфиллаевич
Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Рустамов Мардонқул Рустамович
Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

**Республика ихтисослаштирилган педиатрия
илмий-амалий маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел.: +99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

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

Т.А. Набиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори

Д.И. Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда шифохонадан ташқари пневмония (ШТП) касаллиги энг кенг тарқалган юқумли касалликлардан биридир. Пневмококк инфекциясининг фақат инвазив шакллари билан касалланиш ҳар йили 100 минг аҳолига 10 дан 23 тагача ўзгариб туради ва йилига 1,6 миллион киши ушбу туркум касалликдан вафот этади. Уларнинг кўпчилигини эрта ёшдаги болалар ва айниқса, беш ёшгача болалар ташкил этади. АҚШда шифохонадан ташқари зотилжамни даволашга ҳар йили 8,4-10 миллиард доллар маблағ сарфланади¹. Эрта ёшли болалар орасида пневмониянинг асосий этиологик фактори бу – пневмококкдир. Пневмококк инфекцияси сабабли чақирилувчи зотилжамнинг госпитализацияси болалар орасида 17-44% ва катталар орасида 13-34% ни ташкил қилади ва ўлим даражаси 1 фоиздан 44 фоизгача ўзгариб туради. Пневмококк инфекциялари билан боғлиқ муҳим муаммолардан бири инвазив инфекциялари бўлган беморлардан ажратиб олинган патоген штаммларининг антибиотикларга чидамлилигининг ортиб боришидир.

Жаҳонда ҳар йили 20 миллионга яқин беморларда пневмококкли пневмония ҳолатлари қайд этилади, бу жараён сепсис ва бактериемия ривожланишининг юқори хавфи билан тавсифланади². Пневмококкларнинг микробларга қарши препаратларга чидамлилиги ҳали 10% дан ошмаган бўлсада, лекин ёпиқ болалар муассасаларида бу кўрсаткич 3-5 баравар юқоридир. Пневмококк инфекциясининг олдини олишнинг энг самарали ва тежамкор чораси бу – эмлашдир. 2007 йилда ЖССТ Пневмококк инфекцияларига қарши конюгат вакциналарни(ПИҚВ) миллий иммунизация дастурларига киритишни тавсия қилди³.

Мамлакатимизда айти пайтда аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш даражаси сифат жиҳатидан яхшиланди, касалликларни самарали даволаш бўйича мақсадли ва кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилди, замонавий технологиялар жорий этилди, бу эса сезиларли ижобий натижаларга эришиш имконини берди. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги “2022–2026-йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида”ги ПФ-60-сонли⁴ ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги Фармонлари ҳамда “Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий

¹ Linley E., Bell A., Gritzfeld J.F., Borrow R. Should Pneumococcal Serotype 3 Be Included in Serotype-Specific Immunoassays? *Vaccines*. 2019;7:4.

² Thorington D, Andrews N, Stowe J, et al. Elucidating the impact of the pneumococcal conjugate vaccine programme on pneumonia, sepsis and otitis media hospital admissions in England using a composite control. *BMC Med* 2018;16:13

³ ВОЗ. Информационный бюллетень № 331 (ноябрь 2014г.). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>.

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022–2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

ёрдамни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида” 2021-йил 29-июлдаги ПҚ-5199-сон Қарорида белгиланган вазифаларни бажаришга, шунингдек, ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий ҳужжатларда назарда тутилган муаммоларни бартараф қилишда маълум даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот иши республика фан ва технологиялар ривожлантиришнинг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳонда 2013 йилда ЖССТ ва UNICEF мутахассислари зотилжам касаллигини беш ёшгача бўлган болалар ўлимининг асосий сабаби деб эълон қилдилар ва “Пневмониянинг олдини олиш ва назорат қилиш бўйича глобал ҳаракатлар режасини (GAVI)” эълон қилишди. 2012 йилда ЖССТ маълумотларига кўра, дунё бўйлаб беш ёшгача бўлган болалар орасида 6,6 миллионта ўлим ҳолати қайд этилган бўлиб, ушбу ўлимнинг асосий сабаби шифохонадан ташқари пневмония касаллиги бўлиб қолмоқда(17%) (Goldblatt D., 2021). Финляндия ва АҚШда ўтказилган популяцион тадқиқотлар шуни кўрсатганки, пневмококклар 0 дан 5 ёшгача бўлган болаларда пневмониянинг этиологик омилнинг 80% дан ортигини, катта ёшдагиларни эса тахминан 50% ни эгаллайди (Vol`bot Y.K.).

Дунёда болалар учун пневмококк вакциналарини қўллаш бўйича кўп йиллик тажриба уларнинг хавфсизлигини кўрсатди. Дунёнинг турли мамлакатларида тақдим этилган болалар ва катталардаги пневмококк инфекциясига қарши эмлашнинг юқори самарадорлиги иммунизацияни пневмония билан касалланишни камайтириш стратегиясининг асосий таркибий қисмларидан бири сифатида кўриб чиқишга имкон беради.

МДХ мамлакатларида, хусусан, Россияда йилига 0 дан 15 ёшгача бўлган болаларда пневмококкли зотилжамнинг 125 минг ҳолати (1000 кишига 4,9) ва 0 дан 5 ёшгача бўлган болаларда 85 минг касалланиш ҳолати (1000 кишига 10,6 касалланиш) ҳақида маълумотлар келтирилган (Таточенко В.К., 2021). Ёш болаларда пневмококкли пневмония билан ўпканинг зарарланиши ва эмпиемаси зотилжамнинг бошқа барча шакллариغا қараганда тез-тез ривожланиб, нохуш оқибатлар хавфини оширади.

Мамлакатимизда айни пайтга қадар пневмококк инфекцияси ва бу муаммонинг Ўзбекистон соғлиқни сақлаш тизимидаги аҳамиятига бағишланган кўплаб мақола ва асарлар нашр этилди. Ўзбекистонда ҳар йили 20 мингга яқин бола шу каби касалликлардан азият чекади, уларнинг ярми 5 ёшгача бўлган болалардир (Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., 2014). Пневмококк касаллигига мойиллик ёшга боғлиқлиги аниқланган бўлиб бу организмни пневмококкнинг маълум бир штамми – серотипига қарши ўзига хос антителоларни ишлаб чиқариш қобилияти билан боғлиқ. Ёш болаларнинг пневмококк инфекциясига қарши давом этаётган оммавий режалаштирилган мунтазам эмлаш иммунопрофилактика самарадорлигини баҳолаш, шунингдек, ўз вақтида эмлашни таъминлаш ва эмлаш режимига риоя қилишни талаб қилади, бу эса асосан унинг самарадорлигини белгилайди.

Ўзбекистонда эрта ёшли болалар ўртасида пневмококк инфекциясига қарши режали иммунопрофилактикасини амалга ошириш бўйича 7-8 йиллик тажрибага қарамай, пневмококк инфекциясининг энг кенг тарқалган клиник нозологик шакли сифатида шифохонадан ташқари зотилжам касаллигига қарши самарадорлигини чуқур баҳолаш, пневмококк инфекциясига қарши эмланган ва эмланмаган аҳоли пунктларида, айниқса, Жанубий Оролбўйида минтақасида шифохонадан ташқари пневмонияни даволашга замонавий ёндашувлар амалга оширилмагани ушбу ишнинг мақсад ва вазифаларини белгилаб беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент Тиббиёт Академиясининг №01.1800231-сонли илмий-тадқиқот режасига асосан “Болаларда бронхопулмонар ва аллергия касалликларни клиник ва генетик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда эрта ташхис қўйиш ва даволаш усуллариини такомиллаштириш”(2018 – 2022йй.) мавзуси доирасида олиб борилди.

Тадқиқотнинг мақсади пневмококк инфекциясига қарши эмланган ва эмланмаган болаларда шифохонадан ташқари пневмония касаллигини даволашда замонавий ёндашувларни такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Жанубий Оролбўйи минтақасида пневмококк инфекциясига қарши эмланган ва эмланмаган болаларда шифохонадан ташқари пневмониянинг кечиш хусусиятларини аниқлаш;

ПИҚВлар билан эмланган ва эмланмаган болаларда пневмококк инфекциясига қарши иммунологик жавобни баҳолаш;

Пневмококк инфекциясига қарши эмланган ва эмланмаган болаларда антибактериал терапия самарадорлигини баҳолаш;

Эмлаш ҳолатига қараб болаларда шифохонадан ташқари зотилжам касаллигини даволашда антибактериал терапияни такомиллаштириш бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти 117 нафар ШТП билан касалланган болалар олинган бўлиб, улардан 53 нафари пневмококк инфекциясига қарши эмланмаган ва 64 нафар бола пневмококкга қарши эмланган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида иммунологик тадқиқотлар учун веноз қон ва қон зардоби олиб текширилган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишида умумий клиник, иммунологик, инструментал ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйдагилардан иборат:

пневмококк инфекциясига қарши эмланган 54,7% ва эмланмаган 45,3% болаларда шифохонадан ташқари пневмония касаллигининг клиник кечиши хусусиятларини клиник ва морфологик ўрганиш натижасида шифохонадан ташқари пневмония касаллигининг 51,8% ($p < 0,001$) ўчоқли ва 28,2% ($p > 0,05$) сегментар шакллари аниқланган ва кечиш оғирлиги бевосита боланинг

эмланганлик ҳолатига боғлиқлиги сероконверсия кўрсаткичи юқорилиги билан иммунологик ($P_n > 35$ у.е.) исботланган;

пневмококкга қарши 10 валентли вакцина билан эмлаш болаларни пневмококкли инфекциядан ҳимоя қилиши аниқланган, аммо эмланган болаларда инвазив касаллик кўзғатувчиси мавжуд бўлган холларда, 10 валентли вакцинанинг самарадорлиги 62,8% бўлган, бу эса вакцина таркибига киритилган кўплаб пневмококк серотипларига ($P_n - 1, 3, 5, 6A, 13, 15B, 18$) хос айрим антителолар даражасининг пастлиги билан ($P_n < 35$ у.е.) исботланган;

пневмококк инфекциясига қарши эмланмаган 86,8% болаларда касалликнинг клиник 3 кундан ортиқ фебрил ҳарорат, қуруқ йўтал, нафас етишмовчилигининг II даражали оғир кечиши, 51,8% болаларда ўчоқли ва 28,2% сегментар пневмония шакллариининг тез ривожланиши аниқланган, бу ҳолат захира (II–III авлод цефалоспорин) антибактериал дори воситаларни комплекс даволаш муолажаларида қўлланилиши зарурати билан исботланган;

серологик текширувлар асосида Жанубий Оролбўйи минтақасида пневмакоккнинг P_n-9N (Превенар – 13 (IgG – $35,1 \pm 1,2$ ($p > 0,05$))), Пнеумоцил – 10 (IgG – $37,1 \pm 1,2$ ($p > 0,05$))) штаммларининг кенг тарқалганлиги аниқланганлиги, бу турдаги пневмококк инфекцияларини самарали амбулатор – поликлиника ва стационар шариотда антибактериал даволашда цефолспоринларнинг III авлоди қўлланилиши зарурати билан исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

болаларнинг пневмококк инфекциясига қарши эмлаш ҳолатини баҳолаш шифохонадан ташқари пневмония ривожланишининг эрта босқичларида ташхислаш ва даволашни янада мукамаллаштиришга асосланган;

ШТП билан касалланган болаларда шу кўзғатувчига нисбатан антителолар даражасининг назорат гуруҳидагига нисбатан паст бўлиши махсус иммун статуснинг пасайганлиги билан асосланган;

пневмококкка қарши вакциналар билан эмланмаган болаларда ШТП касаллигининг янада оғир кечиши кузатилган, бу эса касалликни даволашда қўшимча – захира антибиотикларни буюришни талаб қилиши илмий асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, болаларда шифохонадан ташқари пневмонияни ташхислаш ва даволаш усулларининг такомиллаштирилганлиги, клиник, лаборатор, иммунологик, экспериментал ва статистик тадқиқот усулларига асосланилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, ҳулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти пневмококк инфекциясига қарши вакциналар билан эмланган ва эмланмаган болаларда шифохонадан ташқари пневмония касаллигининг клиник хусусиятлари аниқланган, пневмококка қарши вакцина гарчи эмланган болаларни катта қисмини пневмония касаллигидан ҳимоя қилсада, уларнинг баъзиларида инвазив касаллик бўлган ва вакцина таркибига кирувчи кўпчилик капсуляр полисахаридларга нисбатан пасайган антитело даражага эгаллиги сабабли уларнинг антибактериал терапиясига ёндашувлар такомиллаштирилди. Шифохонадан ташқари пневмония касаллигининг оғирлиги бевосита боланинг иммунитет(эмланганлик) ҳолатига боғлиқлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти боланинг пневмококк инфекциясига қарши эмлаш ҳолатини баҳолаш ушбу патология ривожланишининг дастлабки – эрта босқичларида ташхислаш ва даволашни яхшилашга ёрдам беради. Пневмококк инфекциясига қарши эмланмаган болаларда шифохонадан ташқари пневмониянинг оғирроқ кечиши аниқланди, бу эса уларни даволашда захира антибиотикларини тайинлашни талаб қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Пневмококк инфекциясига қарши вакцина олган ва олмаган бемор болаларда шифохонадан ташқари пневмония касаллигини эрта ташхислаш ва даволаш самарадорлигини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: шифохонадан ташқари пневмония касаллигининг оғирлиги ва асоратланиши боланинг пневмококк инфекциясига қарши вакцина билан эмланганлик ҳолатига қараб аниқланиши исботланган. Эмланмаган болалар эмланган болаларга қараганда ушбу касаллик оғирроқ кечишини кўрсатди. Шифохонадан ташқари пневмониянинг пневмококк инфекциясига қарши вакцина билан эмланган ва эмланмаган болаларда диагностикаси, клинικο – лаборатор ва иммунологик хусусиятлари ҳамда даволашни оптималлаштириш бўйича амалга оширилган диссертация тадқиқотининг олинган илмий натижалари Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг 13.02.2024 йилдаги №41 сон буйруғи, ТТА Урганч филиали клиникасининг 06.02.2024 йилдаги №4 – I сон буйриғи ва Урганч шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 08.02.2024 йилдаги №251-12-180-ТВ/2024 – сон буйриғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 05/40 – сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** Болаларда шифохонадан ташқари пневмониянинг оғирлигини баҳолаш учун тавсия этилган мезонлар прекlinik босқичда болаларнинг хавф гуруҳини аниқлаш имконини беради, бу эса асоратларни ривожланишининг олдини олишга ёрдам беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** асоратланмаган (ПИҚВ билан эмланган) шифохонадан ташқари пневмония билан касалланган бемор болаларни даволаш давомийлиги иқтисодий жиҳатдан самарадорлиги қуйидагича; клиникага ётқизилган пневмококк инфекциясига қарши вакцина олмаган 26 нафар беморга харажат 29302000

сўмни (клиника соматика бўлимида 1 беморга кунига ўртача 161000 сўм), асоратланган ҳолларда эса соматик ва реанимация бўлимларида даволаниш (1 кунлик реанимация койка кунни 800000 сўм (3 ± 1 койка кунни)) 41860000 сўмдан 69333000 сўмгачани ташкил қилган. Пневмококк инфекциясига қарши вакцина олган ва шифохонадан ташқари пневмония касаллиги билан касалланиб шифохонада даволанган беморда эса касаллик енгил ва асоратсиз кечганлиги ($5\pm 0,32$ койка кунни) ҳисобланилганда умумий харажат 20 930 000 сўмни ташкил қилган. Иқтисодий самарадорлик ўртача 8372000 сўмдан 48403000 сўмни ташкил этди. **Хулоса:** ШТП билан оғриган болаларда оғирлик мезонларининг жорий этилиши клиникадан олдинги босқичда хавф гуруҳини аниқлаш ва ҳар бир бемор учун 322000 сўмдан 1862000 сўмгача бюджет маблағларини тежаш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: 10 валентли пневмококк вакциналари билан эмлаш эмланган болаларнинг кўп қисмини ҳимоя қила олади, аммо инвазив касаллик мавжуд бўлса, уларнинг вакциналар таркибига киритилган кўплаб капсуляр полисахаридларга (Pn – 1, 3, 5, 6A, 13, 15B, 18) ўзига хос антителолар даражаси нисбатан паст ҳолатда бўлиши исботланганлиги Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг 13.02.2024 йилдаги №41 сон буйруғи, ТТА Урганч филиали клиникасининг 06.02.2024 йилдаги №4 – I сон буйриғи ва Урганч шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 08.02.2024 йилдаги №251-12-180-ТВ/2024 – сон буйриғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 05/40 – сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** пневмококкнинг серотип спектрини аниқлаш, шунингдек, пневмококк вакцинасига иммун жавобини ўрганиш шифохонадан ташқари пневмония касаллигини ташхислашни такомиллаштиради, бу эса пневмония билан оғриган болаларни даволаш самарадорлигини оширишга хизмат қилади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** турли хил вакциналарга иммунитет реакциясини ўрганиш ва энг патоген штамmlарини аниқлаш пневмококка қарши самарали вакциналарни жорий этишга ёрдам беради, бу эса шифохонадан ташқари пневмония билан касалланишни икки бараварга камайтириши исботланган. Шунингдек, касалликнинг асоратланиши камайганлиги ҳисобига беморнинг шифохонада ётиб даволаниш муддатини 7 ± 1 кундан 5 ± 1 кунгача қисқартириб, шифохонада қолиш тўлов миқдори тахминан 161000 сўмдан ҳисобланганда, шифохонада бўлиш даврининг 2 кунга қисқарганлиги натижасида 13 та беморни даволанишидан 4186000 сўм маблағ иқтисод қилинган. **Хулоса:** энг кенг тарқалган патоген штамmlарни аниқлаш пневмококка қарши самарали вакциналар билан эмланган болаларда шифохонадан ташқари пневмония касаллиги асоратланиши ва оғирлигини камайтириши ҳисобига стационар шароитида даволашда ва беморларни касалхонага ётқизиш ва даволаш учун 1 нафар бемор ҳисобига 1 кунга бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 161000 сўмдан иқтисод қилиш имконини берган.

учинчи илмий янгилик: пневмококка қарши эмланмаган болаларда шифохонадан ташқари пневмония касаллигининг оғирроқ кечиши

кузатилади, бу эса касалликни даволаш учун захира антибиотикларини буюришни талаб қилиши исботланганлиги амалга оширилган диссертация тадқиқотининг олинган илмий натижалари Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг 13.02.2024 йилдаги №41 сон буйруғи, ТТА Урганч филиали клиникасининг 06.02.2024 йилдаги №4 – I сон буйруғи ва Урганч шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 08.02.2024 йилдаги №251-12-180-ТВ/2024 – сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 05/40 – сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** пневмококка қарши вакциналар билан эмлаш шифохонадан ташқари пневмониянинг асоратланмасдан кечишига ва шунга мос равишда биринчи даражали антибиотиклардан фойдаланишга ёрдам беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** Пневмококк инфекциясига қарши вакцина билан эмланган болаларда шифохонадан ташқари пневмония мураккаб бўлмаган даволаш курсига эга, бу беморнинг шифохонада ётиб даволаниш муддатини 7 кундан 5 кунгача қисқартириб, шифохонада қолиш тўлов миқдори тахминан 161000 сўмга камайтирган, шифохонада бўлиш даврининг 2 кунга қисқартирилиши ҳисобига 10 та беморни даволанишидан 3220000 сўм маблағ иқтисод қилинган. **Хулоса:** пневмококк инфекциясига қарши эмланган болаларда шифохонадан ташқари пневмония касаллигини стационар шароитида даволашдаги янги усуллари кўллаш, даволаш учун кам харажат талаб қиладиган биринчи қатор антибиотиклардан фойдаланишга, асоратланмаган кечувига ҳамда беморларни касалхонага ётқизиш ва даволаш учун 1 нафар бемор ҳисобига 1 кунга бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 161000 сўмдан иқтисод қилиш имконини берган. Шифохонадан ташқари пневмония билан касалланган болаларда олиб борилган такомиллаштирилган даволаш усули касалликнинг такрорий учраши ва унинг асоратларини 1,8 баробарга камайтирган.

тўртинчи илмий янгилик: серологик текширувлар асосида Жанубий Оролбўйи минтақасида пневмококкнинг Pn-9N (Превенар – 13 (IgG – $35,1 \pm 1,2$ ($p > 0,05$)), Пнеумоцил – 10 (IgG – $37,1 \pm 1,2$ ($p > 0,05$)) штаммларининг кенг тарқалганлиги аниқланганлиги, бу турдаги пневмококк инфекцияларини самарали амбулатор – поликлиника ва стационар шароитида антибактериал даволашда цефалоспориинларнинг III авлоди қўлланилиши зарурати исботланганлиги Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг 13.02.2024 йилдаги №41 сон буйруғи, ТТА Урганч филиали клиникасининг 06.02.2024 йилдаги №4 – I сон буйруғи ва Урганч шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 08.02.2024 йилдаги №251-12-180-ТВ/2024 – сон буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 05/40 – сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** пневмококкнинг энг инвазив штаммлари спектрини иммунологик аниқлаш, ҳамда, пневмококкга қарши вакцинага нисбатан иммун жавобини таҳлил қилиш шифохонадан ташқари пневмония касаллигини ташхислашни ва даволашни такомиллаштиради, бу эса пневмония билан оғриган болаларни даволаш

самарадорлигини оширишга хизмат қилади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** пневмококк инфекциясига қарши жорий қилинган вакцинанинг қайси тури билан эмланганлигидан қатъий назар ШТП билан оғриган беморларни ташхислаш ва даволашда стационар шароитда қўлланилган антибактериал терапия таҳлиллари натижаларига кўра 11 нафар бемор учун цефалоспоринларнинг III авлоди (цефотаксим – 50 мг/кг/кун) билан даволаш олиб борилганда антибиотикларнинг турли гуруҳларига (аминопеницилинлар, цефалоспоринларнинг 2-авлодига) нисбатан самарали эканлиги аниқланди. Бу беморнинг шифохонада ётиб даволаниш муддатини 5 кунгача қисқартириб 161000 сўм маблағларнинг тежалиши ва шифохонада бўлиш даврининг 1 кунга қисқариши ҳисобига 11 та беморда 1771000 сўм иқтисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** пневмококк инфекциясига қарши эмланган болаларда шифохонадан ташқари пневмония касаллигини асоратланмасдан стационар шароитида III авлод цефалоспоринлар билан даволаш, 1 нафар бемор учун 1 кунга бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 161000 сўмдан иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот иши натижалари 2 та халқаро ва 1 та Республика илмий-амалий конференцияларида маъруза қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси доирасида жами 9 та илмий ишлар чоп этилган бўлиб, шунлардан 5 таси фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини нашр этиш – Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия этилган илмий нашриётлардаги журнал мақолалари; шу жумладан 3 та республика ва 2 та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми компьютер матнида 100 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурийлиги асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари баён этилган, тадқиқот объекти ва материали тавсифланган. Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этилиши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг **“Болаларда шифохонадан ташқари пневмония ҳақида замонавий тушунчалар (клиник хусусиятлари, даволаш ва профилактикаси)”** деб номланган биринчи бобида болаларда нафас тизими патологиялари, шифохонадан ташқари пневмония касаллигининг

ривожланиш сабаблари, пневмококкларнинг турлари ва серогурухлари уларнинг патоген штамлари, касалликнинг кечишида атроф-муҳит омилларининг таъсири, ҳамда ушбу муаммонинг долзарблиги бўйича адабиётлар шарҳи келтирилган. Экологик ноқулай ҳудудларда турли хил омилларнинг болаларда шифохонадан ташқари пневмония касаллигининг асоратланишига олиб келиши мумкинлиги бўйича замонавий адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган. Болаларда шифохонадан ташқари пневмониянинг ривожланишига бевосита таъсир қиладиган омиллар, яъни тароф муҳитнинг ноқулай таъсирлари натижасида ривожланувчи ёндош касалликлар, микроорганизмнинг табиати уларнинг антибактериал дори воситаларига чидамлилигининг ошиб кетиши шунингдек клиник-иммунологик ва морофофункционал ҳолатининг кўрсаткичлари, иммунологик параметрлар ва клиник кечишидаги номуносибликлар муҳим аҳамиятга эга эканлиги таҳлил қилинган ва маълумотлар берилган.

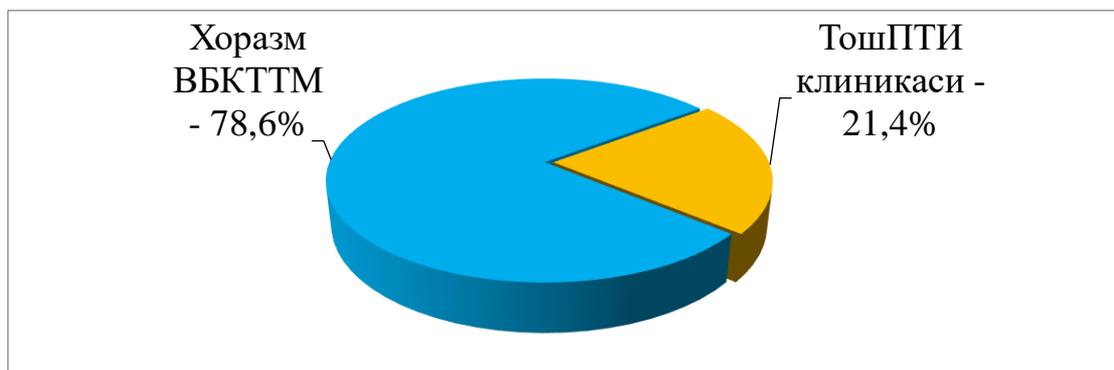
Диссертациянинг тадқиқот материаллари ва усуллари номли иккинчи боби материалнинг умумий клиник хусусиятлари, иммунологик тадқиқот усуллари, беморларнинг клиник хусусиятлари ва статистик таҳлил усуллари келтирилган бўлиб иш Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали “Болалар касалликлари пропедевтикаси” кафедрасида олиб борилган. Ўрганиш Хоразм вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида ва Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникасида ўтказилган. Тадқиқотда пневмококк инфекциясига қарши эмланган ва эмланмаган болаларда шифохонадан ташқари пневмония касаллигининг клиник хусусиятлари ўрганилган, эмлаш самарадорлиги, ўзига хос иммунитетни шакллантириш хусусиятлари баҳоланган, шунингдек, болаларда ШТП касаллигини даволашда терапевтик тактикаларга замонавий ёндашилган.

Белгиланган вазифаларни ҳал қилиш ва амалга ошириш учун биринчи босқичда Хоразм вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази клиник шифохонасига ётқизилган шифохонадан ташқари пневмония билан касалланган болаларни кўриқдан ўтказиш ва динамик кузатув олиб борилган. Касалхонага ётқизилган болаларда касаллик кечишининг клиник хусусиятлари, лаборатория маълумотлари ва болаларни текширишнинг инструментал усуллари ўрганилган. Тадқиқот давомида иммунологик ва статистик тадқиқот усуллари ҳам қўлланилган.

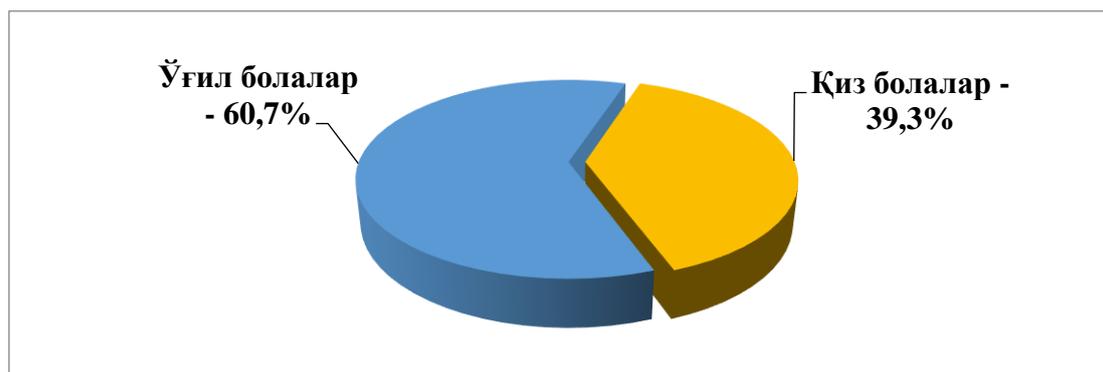
Анамнездан боланинг пневмококк инфекциясига қарши эмланишига ва эмлаш вақтига эътибор қаратилган. Ўзбекистон Республикасининг профилактик эмлашлар тақвимида мувофиқ бола ҳаётининг 2, 3 ойлигида ҳамда энг камида 4 ҳафта интервал билан ва кучайтирувчи дозада 12 ойлигида мунтазам равишда эмлаш ўтказилади.

Хоразм вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази (Урганч ш.) клиник диагностика лабораториясида мунтазам лаборатор ва инструментал тадқиқотлар (умумий қон таҳлили, биокимёвий қон текшируви, кўкрак қафаси рентгенограммаси ва бошқалар) ўтказилди.

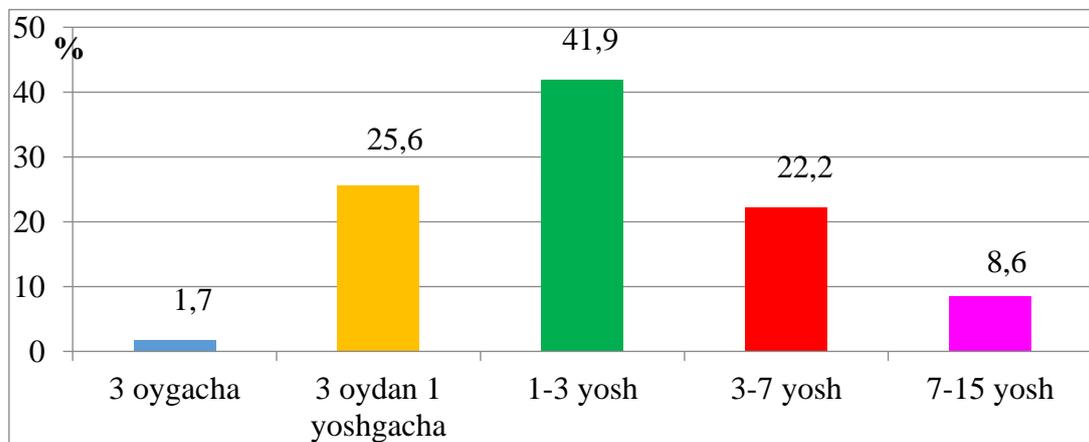
Иммунологик тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги “Одам иммунологияси ва геномикаси институти” қошидаги ИДМ (иммунодиагностика маркази)да ўтказилди. Пневмококка қарши махсус антителолар мавжудлигини аниқлаш учун зардобларни таҳлил қилишда қаттиқ фазали ИФА усули қўлланилган. Хоразм вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва ТошПТИ клиникасига ётқизилган ШТП ташхиси билан ётқизилган жами 117 нафар бола кузатилди ва тадқиқот олиб борилди. (1-расм)



1-расм. Шифохонадан ташқари пневмония касаллиги билан оғриган беморлар сони.



2-расм. Шифохонадан ташқари пневмония билан оғриган беморларнинг жинси бўйича хусусиятлари



3-расм. Шифохонадан ташқари пневмония билан оғриган беморларнинг ёш хусусиятлари

Бўлимга ётқизилган барча беморлардан Ўзбекистон Республикаси ССВнинг давлат стандартлари асосида клиник-лаборатор ва инструментал текширувлар ўтказилган(1-жадвал).

1-jadval

Шифохонадан ташқари пневмония билан оғриган бемор болаларда ўтказилган текширувларнинг умумий таҳлили

Т/с	Кўрсаткичлар номи (умумий текширувлар)	Беморларнинг ёши				
		3 ойгача	3 ойдан 1 ёшгача	1-3 ёш	3-7 ёш	7-15 ёш
1.	Умумий қон таҳлили	2	30	49	26	10
2.	Умумий сийдик таҳлили	2	30	49	26	10
3.	Умумий нажас таҳлили	2	30	49	26	10
Биокимёвий таҳлиллар						
4.	АЛТ	2	30	49	26	10
5.	АСТ	2	30	49	26	10
6.	Умумий оқсил	2	30	49	26	10
7.	Калций	2	30	49	26	10
8.	Мочевина, креатинин	2	24	44	21	10
9.	Темир миқдори	2	14	28	20	5
Инструментал текширувлар						
10.	Кўкрак қафаси рентгенографияси	2	30	49	26	10
11.	Пульсоксиметрия	2	26	38	24	5
12.	Ички аъзолар УТТ	2	30	49	26	10
13.	ЭКГ	1	3	2	1	3

Олинган маълумотларга статистик ишлов бериш шахсий компьютерда “Статистика – 10” дастури ёрдамида амалга оширилди. Ўртача арифметик қиймат (M), стандарт оғиш (σ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий қийматлар (частота, %), ОР - коэффициентларни аниқлаш учун вариацион параметрик ва параметрик бўлмаган статистика усуллари қўлланилган. Олинган қийматларнинг статистик аҳамияти хатолик эҳтимолини (P) ҳисоблаш учун Студент тести (t)дан фойдаланиб аниқланди. Пеарсон усули (p) ёрдамида икки ёки ундан ортиқ тасодифий ўзгарувчилар ўртасидаги статистик муносабатни аниқлаш учун корреляция таҳлили ўтказилди.

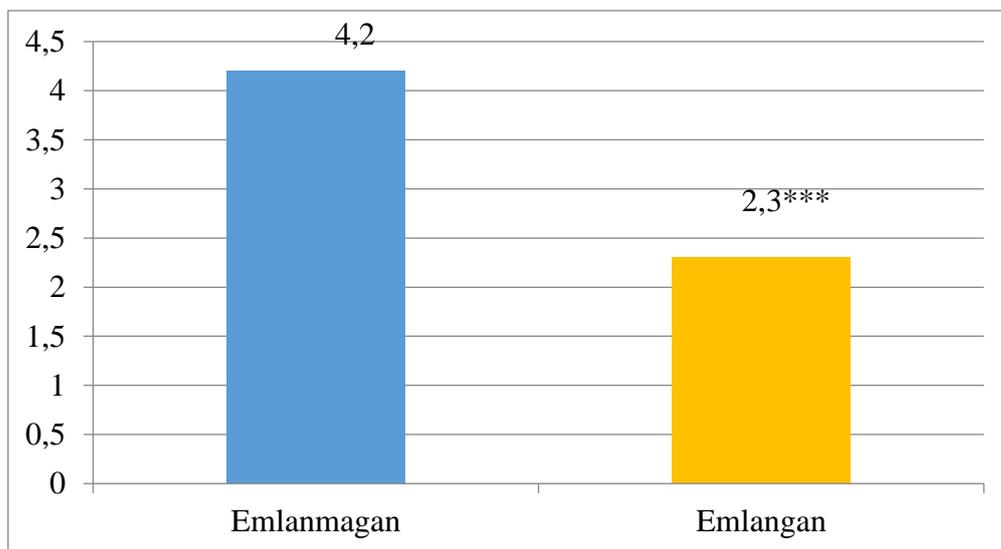
Сифатли қийматларни ўрганишда статистик аҳамият χ^2 усули ёрдамида, кичик гуруҳ ўлчамларида тўртта майдонли жадваллар учун Фишернинг аниқ икки томонлама тестидан фойдаланган ҳолда аниқланди.

Болаларда ШТП учун эмлаш ҳолатига қараб касалликнинг кечиш хусусиятларини тавсифловчи беморларда анамнестик маълумотлар ва клиник белгиларнинг пайдо бўлиш частотасининг аҳамиятини аниқлаш учун қиёсий вазиятни назорат қилиш таҳлили ўтказилган. Олинган натижаларнинг ишончлилигини текшириш хатоликлар қиймати ($P < 0,05$) бўлган тўртта майдонли жадвал учун χ -квадрат тести (χ^2) ёрдамида амалга оширилган.

Диссертациянинг учинчи боби – шифохонадан ташқари пневмония билан касалланган эмланган ва эмланмаган беморларнинг клиник-лаборатор хусусиятлари.

2021 йилдан 2023 йилгача бўлган даврда Хоразм вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг реанимация ва интенсив даволаш бўлимида, шунингдек, пулмонология ва чақалоқлар бўлимларида ШТП ташхиси қўйилган 92 нафар бола кузатувга олинди. Шунингдек, Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникасида даволанаётган яна 25 нафар ШТП билан касалланган бемор болаларнинг касаллик тарихи таҳлил қилинди. Пневмония ташхиси болаларда бронхопуймонар касалликларнинг клиник шакллари таснифида (1995) берилган ўткир пневмониянинг диагностик мезонлари асосида қўйилган.

Бўлимга ётқизилган 1 ойликдан 15 ёшгача бўлган бемор болаларнинг ўртача ёши эмланмаган болалар гуруҳида $4,2 \pm 2,3$ ёшни ва эмланган болалар гуруҳида $2,3 \pm 1,2$ ёшни ташкил этди (4-расм).



4-расм. ШТП билан касалланган беморларнинг ёши бўйича кўрсаткичлари

Реанимация бўлимида ўртача қолиш муддати $10,3 \pm 3,7$ кун, соматик бўлимда эса - $7,3 \pm 2,2$ кун эди.

Фон касалликлари (*ёндош касалликлар ва чегаравий ҳолатлар*) болаларда асосий касалликларнинг кечишини кучайтиради. ШТП билан

оғриган беморларда энг кўп учрайдиган ҳолатлар темир танқислиги камқонлиги, оксил энергетик етишмовчилиги, рахит, каттароқ ёшдаги болаларда эса паразитар касалликлар эканлигини аниқладик (2-жадвал).

2-жадвал

ШТП билан касалланган болаларда ёndoш касалликлар		Болалар сони, n=117	
		абс.	%
1	II- III даражали аденоидлар	5	4,3
2	Сийдик чиқарув йўллари инфекцияси	13	11,1
3	Дисбактериоз	4	3,4
4	Паразитоз	47	40,2
5	Марказий асаб тизимининг перинатал шикастланиши	3	2,6
6	Атопик касалликлар	9	7,7
7	Рахит	25	21,4
8	Темир танқислиги анемияси	105	89,7
9	Оксил энергетик етишмовчилиги	43	36,8
10	Ривожланиш аномалиялари (ҚАТН-2, юқориги лаб тиртиқи-1(куёнлаб))	3	2,6

Барча беморларда касалликнинг бошланиши ўткир кечган. Жараённинг бошланиши одатий ўткир респиратор вирусли инфекция билан, касалликнинг 5-7-кунда ўпканинг шикастланиши, тана ҳароратининг такрорий кўтарилиши, интоксикация синдромининг кучайиши ва нафас олиш етишмовчилиги белгилари пайдо бўлиши билан эди. Реанимация бўлимига ётқизилган вақтда барча беморларда ўткир нафас етишмовчилиги ва тизимли-яллиғланишли жавоб синдроми белгилари мавжуд эди, яъни; тана ҳароратининг 38,5°C дан юқори кўтарилиши – 86%; интоксикация синдроми белгилари (летаргия, адинамия, астения), 25 нафар (21,4%) эрта ёшли болаларда бронхо-обструктив синдром белгилари кузатилган. НЕ II даражаси 7 нафар (6%) болада, НЕ II даража – ўчоқли/қўшилган (аралаш) бронхопневмония билан оғриган 79 (67,5%) беморларда аниқланган. 20 нафар (17,1%) болаларда оғир интоксикация кузатилган, уларда иштаҳанинг йўқолиши, бош оғриғи, адинамия, умумий ҳолсизлик, летаргия, терининг рангпарлиги ёки мармарсимон бўлиши, ўртача периорал цианоз ва курук шиллик пардалар белгилари мавжуд. Ўртача оғир интоксикация синдроми ҳолсизлик, иштаҳа йўқолиши, терисининг рангпарлиги билан намоён бўлди ва 73 нафар (62,4%) беморларда аниқланди.

Шифохонадан ташқари пневмониянинг оғирлиги объектив текширув ва лаборатория диагностикаси натижалари асосида баҳоланди. НЕ даражаси белгилари пульсоксиметрия, минутлик нафас олиш сони, қийналиб нафас олиши(нафас сиқилиши) ва кўкрак қафасининг тортилиши симптомлари билан баҳоланди (3 - жадвал).

**Ёшига қараб болаларда нафас олиш сони (норма ва патологияда)
(ЖССТ кўрсатмалари).**

Ёши	Нафас олиш сони (НС/мин)	Тахипное (НС/мин)
2 ойликгача	30-50	≥ 60
2 - 12 ойлик	25-40	≥ 50
1-5 ёш	20-30	≥ 40
5 – 8 ёш	15-25	≥ 30

Эмлаш ҳолатига қараб ШТП клиник кечишини солиштириш учун ШТП билан касалланган беморлар 2 гуруҳга бўлинган - пневмококк инфекциясига қарши вакцина олган (эмланган) болалар ва эмланмаган болалар.

Вакцинани олмаган беморларда ҳарорат реакциясини солиштирганда, эмланган болаларга нисбатан фебрил ва юқори иситманинг гиперпиретик частотаси аниқланди (4-жадвал).

ШТП билан оғриган беморларда иситманинг табиати

Иситманинг характери	Пневмония билан оғриган беморлар сони				P
	Эмланмаган (n=53)		Эмланган (n=64)		
	абс.	%	абс.	%	
Юқори иситма (39-40,9)	5	9,4±4,0	3	4,7±2,7	>0,05
Фебрил (38-39)	40	75,5±6,0	40	62,5±6,1	>0,05
Субфебрил (37,0-37,9)	4	7,55±3,7	16	25,0±5,5	<0,05
Нормал ҳарорат (36,5-36,9)	4	7,55±3,7	5	7,8±3,4	>0,05

Йўталнинг табиатида сезиларли фарқлар йўқ эди. Беморларнинг 99 фоизда йўтал қайд этилган, 52 фоизи қуруқ ва балғамсиз, 47 фоизи эса нам (5-жадвал).

ШТП билан оғриган беморларда йўталнинг характери

Йўталнинг характери	Эмланмаган (n=53)		Эмланган (n=64)		P
	абс.	%	абс.	%	
Балғамсиз	11	20,7±5,6	12	18,8±4,9	>0,05
Қуруқ	16	30,1±6,4	22	34,4±6,0	>0,05
Нам	26	49,1±6,9	30	46,8±6,3	>0,05

Шифохонага ўткир бронхопулмонар касаллик билан ётқизилган барча болалар ўпкасида физик текширув усуллари билан аниқланган маҳаллий ўзгаришлар мавжуд. Перкуссияда I ва II гуруҳдаги 30 нафар беморларда маҳаллий перкутор товуш қисқариши аниқланди (мос равишда 56,6% ва 46,8%). Аускултацияда маҳаллий физикал ўзгаришлар I ва II гуруҳларда бир хил частотада аниқланди (6-жадвал). Аускултатив белгилари сусайган нафас, дағал нафас, крепитация(ғиччилаш), куруқ ва нам хириллашлар шаклида аниқланган.

6-жадвал

Гуруҳлардаги физикал ўзгаришларнинг ҳолати

Физикал ўзгаришларнинг табиати	Эмланмаган (n=53)		Эмланган (n=64)		P
	abs.	%	abs.	%	
Маҳаллий физикал ўзгаришлар	37	69,8±6,4	18	28,1±5,7	<0,001
Перкутор товушининг қисқариши	30	56,6±6,9	30	46,9±6,3	>0,05
Локал сусайган нафас	43	81,1±5,4	48	75,0±5,5	>0,05
Локал қаттиқ нафас олиш	42	79,2±5,6	43	67,2±5,9	>0,05
Локал хириллашлар	46	86,8±4,7	53	82,8±4,8	>0,05

Барча беморлар рентгененологик текширувдан ўтказилган. Ўпканинг зарарланиши жойлашувига кўра ўчоқли ва сегментар тури кўпроқ кузатилган бўлса(6-жадвал), сезиларли даражада камроқ ўчоқли-кўшилган тури кузатилган. Клиник жиҳатдан пневмониянинг ушбу турлари ўрта оғир ва оғир кечиши, асосан пастки бўлақларга таъсир қилиши, ўнг томонлама жойлашуви ва 1-3 сегментларни зарарлаши билан тавсифланади. Эмланган ва эмланмаган болаларда ШТПни солиштирганда, клиник ва морфологик маълумотларга кўра, эмланмаган болаларда кўпинча лобар(бўлакли), сегментар ва ўчоқли-аралаш жойлашуви билан оғир кечганлиги аниқланди. Эмланган болаларда лобар(бўлакли) пневмония кузатилмади (7-жадвал).

7-жадвал

Пневмония жараёнининг характеристикаси	Эмланмаган, n=53		Эмланган, n=64		P
	abs.	%	abs.	%	
Сегментар	18	34,0±6,6	15	23,4±5,3	>0,05
Ўчоқли	20	37,7±6,7	48	75,0±5,5	<0,001
Ўчоқли-кўшилган	10	18,9±5,4	1	1,6±1,6	<0,01
Бўлакли	5	9,4±4,0	0	0	<0,05

Пневмониянинг инфекция-токсик шок кўринишидаги асоратлари кўпроқ эмланмаган болаларда кузатилган (мос равишда 11,3% ва 1,6%) (8-жадвал).

8-жадвал

Шифохонадан ташқари пневмония кечишига кўра

ШТП кечиши	Эмланмаган n=53		Эмланган n=64		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Асоратли	6	11,3±4,4	1	1,6±1,6	<0,05
Асоратсиз	47	88,7±4,4	63	98,4±1,6	<0,05

Умумий қон текширувида кўпчилик беморларда I даражали анемия аниқланди, эмланмаган болалар гуруҳида *Hb* даражаси паст еди (9-жадвал).

9-жадвал

Шифохонадан ташқари пневмония билан оғриган болаларда гемограмма кўрсаткичлари

УҚТ кўрсаткичлари	Эмланмаган, n=53	Эмланган, n=64	t=	Ишончлилик кўрсаткичлари, гуруҳлар орасида	Референсные значения
Hb, г/л	88,9±1,5	95,3±1,6	2,85	0,01	117-160
Эритроцитлар 10*12/л	3,2±0,1	3,1±0,1	-0,279	и/э	3,8-5,3
P/K	0,8±0,01	0,9±0,01	1,224	и/э	0,85-1,05
Тромбоцитлар	185,6±6,3	224,7±8,5	3,693	0,00	179,0-403,0
Лейкоцитлар 10*9/л	12,4±0,5	9,4±0,5	2,292	0,01	4,5-11,0
Таёқча/й.н.	4,4±0,2	4,0±0,2	1,208	и/э	1,0-5,0
Сегмент/й.н.	56,5±1,6	48,9±1,7	3,249	0,00	47,0-72,0
Лимфоцитлар	26,5±2,5	28,6±2,8	-0,565	и/э	19,0-37,0
Моноцитлар	3,07±1,6	2,62±2,0	-2,322	0,05	2,0-3,0
ЭЧТ, мм/с	16,1±1,7	14,2±0,4	1,072	и/э	0-15

Изоҳ: и/э – ишончли эмас.

Олинган клиник ва рентгенологик маълумотлар, биринчи навбатда, беморларнинг умумий аҳволи яхшиланганлигини кўрсатади. 3-кунга келиб II гуруҳдаги 16 та (30,2%) болада интоксикациянинг клиник белгилари йўқолган ва 22 таси (34,4%) эса I гуруҳда. Бир ҳафта ичида (4-кунларда) I

гуруҳда 30(56,6 %) ва II гуруҳда 32 (60,4%) беморларда интоксикациянинг клиник белгилари кузатилмади. I гуруҳдаги 7 нафар (13,2%) ва II гуруҳдаги 10 нафар (15,6%) беморларда иштаҳанинг пасайиши, мушакларнинг бўшашганлиги ва умумий ҳолсизлик кўринишидаги интоксикациянинг кичик кўринишлари 6 кундан ортиқ давом этди. 3-кундан ортиқ иситмаламаган беморлар I гуруҳдаги(эмланмаганлар) 14 та бемор (26,4%) ва II гуруҳдаги 30 та бемор (39,1%) касалликнинг 1-ҳафтаси охирига келиб (7-кун) - мос равишда; 36(67,9%) ва 50(78,1%) беморда иситма белгилари кузатилмаган. Беморларнинг кўпчилигида (84,4%) ўпкадаги маҳаллий физикал ўзгаришлар икки ҳафта ичида (10-14 кунларда) йўқолди. Қолган 15,6% да маҳаллий симптомлар (асосан аускултатив) 10 кундан ортиқ давом этган. Кейинчалик рентгенологик текширилганда - уч ҳафта ичида болаларнинг 70,1 фоизида ва барча беморлар 28-30 кун ичида тикланиш даврига ўтганлигига эришилди. Шифохонадан чиқарилгунга қадар бемор болаларнинг 38 фоизида ўпка суратининг кучайганлиги, лойқалик(ноаниқлик) аввалги пневмоник жараён ҳудудида кучайиш ва олдинги пневмотик жараён соҳасида деформация аниқланди.

Ўтказилган тадқиқотлар пневмококк инфекциясига қарши эмланган ва эмланмаган болаларда шифохонадан ташқари пневмониянинг (ШТП) клиник кечиши бўйича янги статистик маълумотларни олиш имконини берди - пневмониянинг энг кенг тарқалган клиник ва морфологик шакли ўчоқли ва сегментар бронхопневмония бўлиб, сезиларли даражада камроқ болалар пневмониянинг ўчоқли қўшилган(аралаш) тури кузатилди. Клиник жиҳатдан пневмониянинг бу шакллари ўртача оғир ва оғир кечиш хусусиятлари билан тавсифланади, асосан пастки бўлақларга ва ўнг томонлама локализацияга таъсир кўрсатади. Эмланмаган болалар контингенти оғирроқ кечиш хусусиятларга эга ва тикланиш даври узокроқ давом этади.

Диссертациянинг тўртинчи боби “Пневмококк инфекциясига қарши эмлашнинг иммунологик самаралигини баҳолаш ва антибактериал терапиясига дифференциал ёндашув” деб номланган. Ўзбекистон Республикасининг профилактик эмлашлар тақвимида мувофиқ, болалар мунтазам равишда энг камида 4 ҳафта интервал билан 2, 3 ойлик ва кучайтирувчи дозада 12 ойлигида эмлаш ўтказилади. Ўзбекистонда эмлашдан олдинги даврда пневмония билан оғирган беморларда 1, 3, 5, 6А, 14, 19 серотиплари аниқланган ва энг кўп ажратилгани 6А/Б серогуруҳидир. 13 валентли вакцина (PCV-13) таркибига кирадиган серотипларни беморлардан ажратилган *S.pneumoniae* серотиплари билан солиштирганда 78,3% ҳолларда вакцина серотиплари билан, 10 валентли вакцина (PCV-10) пневмококк таркибига кирувчи серотиплар билан ўзаро 62,7% ҳолларда мос келинганлиги аниқланган. Иммунитет реакциясининг яна бир кўрсаткичи сероконверсия даражасидир. ЖССТ экспертлари ишчи гуруҳи иммунологик корреляция сероконверсия кўрсаткичи самарадорлиги сифатида аниқланган, яъни шу даражадаги соғлом одамлардаги сероконверсия кўрсаткичилари билан солиштирилганда, пневмококк серотипларига мансуб IgG синфи

антителолари консентрацияси эмланганларда 0,35 мкг/мл дан баланд эканлиги аниқланган.

Пневмококка қарши гуморал иммун жавобни баҳолаш учун биз Превенар-13 ва 10 валентли вакцина билан 3 марта эмланган (2+1) болаларнинг қонини пневмококк серотипларига мос IgG антителолари мавжудлигини текширдик. Тадқиқот шифохонадан ташқари пневмония ташхиси билан касалхонага ётқизилган (26 нафар бола) болаларда ўтказилди, улардан 11 та бола 2020 йилгача “Превенар -13” вакцинаси билан эмланган ва 15 нафар бола 10 валентли (10ВВ) (Ҳиндистон) “Пнеумоцил” вакцинасини олган. Назорат гуруҳи сифатида 12 нафар ШТП касаллиги билан оғримаган (*клиниканинг бошқа бўлимларида даволанаётган болалар, яъни турли хил жарроҳлик амалиётлари ўтказилган (калкулёз холецистит), травматология бўлимида; елка-тирсак бўғимининг чиқиши, бурун жароҳати, ва бошқа ташхислар билан касалхонада ётган болалар*) болаларнинг қон зардобини олиб ўрганилди.

Превенар-13 пневмококк вакцинаси (Пфизер, АҚШ) ва 10 валентли пневмококк конюгат вакцина билан мунтазам эмлашдан кейин иммунизациянинг иммунологик самарадорлигини таҳлил қилдик. Иммунологик самарадорликни баҳолаш учун биз вакциналар охирига киритилганидан кейин 2 ойдан кечиктирмай иммунизация қилинган болаларда махсус ИФА усули ёрдамида *S.pneumoniae* капсуляр полисахаридларига хос анти-SPP IgG антителоларини аниқладик. 11 нафар бола Превенар-13 вакцинаси олган ва 15 нафар бола 10 валентли вакцинани олган эди. Назорат гуруҳи сифатида эса (12 та бола) пневмококка қарши эмланмаган болаларнинг қон зардоблари олиб ўрганилди.

13 валентли вакцина (*10-жадвал*) билан эмланган ШТП (n=11) бўлган болалар зардобини таҳлил қилганда, улардаги индивидуал КПС(капсуляр полисахарид)га хос антителолар даражаси кенг диапазонда эканлиги аниқланди - 35 с.у.е. КПС Pn-9N га 101 кубгача. у.е КПС Pn- 23F га.

Шу билан бирга, кўпгина КПС(капсуляр полисахарид) учун ўртача пастки чегара 30 - 40 у.е. бирликни ташкил этди ва энг юқори даражаси эса тахминан 60-100 куб. бирликдир. Ўртача антитело даражасини ҳисоблаш учун катта ПС(пневмококк серотипи) 40-50 куб даражасида эканлигини кўрсатди ($p<0,05$). Шу билан бирга, КПС Pn-23F учун 100 куб дан ортиқ эди, бу унга юқори даражадаги антителолар (АТ) бўлган шахсларнинг мавжудлиги билан боғлиқ. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, назорат гуруҳидаги барча болалар (11 бола) бир вақтнинг ўзида бир нечта ПС диагностик жиҳатдан муҳим IgG даражасига эга. 10 валентли вакцина билан эмланган болалар таҳлил қилинганда, индивидуал ПСга хос антителолар даражаси Превенар-13 билан эмланганларга қараганда пастроқ қийматлар оралиғида (30-40 бирлик) эканлиги аниқланди.

**Болаларда пневмококк инфекциясига қарши эмлашнинг
иммунологик самарадорлиги**

	ШТП бўлган болаларда ўзига хос антителолар даражаси(у.е.)		P
	Превенар-13	Пневмоцил (10ВВ)	
Pn1	67,4±2,3	40,6±1,4	<0,001
Pn 3	41,3±1,4	33,2±1,1	<0,001
Pn 4	44,2±1,5	42,2±1,5	>0,05
Pn 5	53,9±1,8	46,7±1,6	<0,05
Pn 6A	41,4±1,3	33,2±1,1	<0,001
Pn 6B	41,7±1,5	40,2±1,3	>0,05
Pn 7F	38,8±1,3	42,4±1,4	<0,05
Pn 9N	35,1±1,2	37,1±1,2	>0,05
Pn 9V	47,0±1,6	49,9±1,7	>0,05
Pn 14	53,4±1,7	49,4±1,6	>0,05
Pn 15B	44,8±1,4	36,3±1,2	<0,001
Pn 18C	63,0±2,1	30,5±1,0	<0,001
Pn 19A	50,1±1,7	62,7±2,1	<0,001
Pn 19F	59,1±2,0	42,1±1,4	<0,001
Pn 23F	101,0±3,3	54,1±1,8	<0,001

Аниқланишича, Превенар -13 билан эмлангандан сўнг, ПС Pn-1, Pn-18C учун IgG даражаси кўпинча ошади ва Pn-23 га антителолар даражаси сезиларли даражада (2 марта) ошади, бу, эҳтимол, Превенар-13 таркибида ПС(пневмококк серотиби) юқори иммуногенликни кўрсатади. Энг заиф ўсиш Pn-3, 4, 6A, 6B, 7F, 9V, 9N, 14, 15B га антителолар даражасида бўлди. 10 валентли вакцина билан эмланган болаларда антителолар даражаси 70% ПС (Pn 1, 3, 4, 6A, 6B, 7F, 9V, 9N, 14, 15B), яъни Превенар-13 билан эмланганларга қараганда анча паст бўлган. Шунини таъкидлаш керакки, 10 валентли вакцина билан эмланганларда фақат иккита ПС (Pn 19A ва 7F)га антитело даражаси сезиларли даражада ошади.

Назорат гуруҳидаги пневмониясиз болалар зардобини (n=12) таҳлил қилганда қуйидаги натижаларга эришилди (11-жадвал).

Эмланган ва эмланмаган болаларда *S.pneumoniae*нинг индивидуал капсуляр полисахаридлари ва “превенар-13” ҳамда “пневмоцил” вакциналари учун IgG даражалари (у.е.)

	Назорат гуруҳи	Асосий гуруҳ		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
		Превенар - 13	Пневмоцил – 10			
Pn1	53,2±1,7	67,4±2,3	40,6±1,4	<0,001	<0,001	<0,001
Pn 3	54,9±1,8	41,3±1,4	33,2±1,1	<0,001	<0,001	<0,001
Pn 4	56,4±1,9	44,2±1,5	42,2±1,5	<0,001	<0,001	>0,05
Pn 5	60,5±2,0	53,9±1,8	46,7±1,6	<0,05	<0,001	<0,05
Pn 6A	41,8±1,4	41,4±1,3	33,2±1,1	>0,05	<0,001	<0,001
Pn 6B	46,9±1,6	41,7±1,5	40,2±1,3	<0,05	<0,01	>0,05
Pn 7F	41,7±1,4	38,8±1,3	42,4±1,4	>0,05	>0,05	<0,05
Pn 9N	43,7±1,5	35,1±1,2	37,1±1,2	<0,001	<0,01	>0,05
Pn 9V	49,8±1,7	47,0±1,6	49,9±1,7	>0,05	>0,05	>0,05
Pn 14	58,5±1,9	53,4±1,7	49,4±1,6	<0,05	<0,01	>0,05
Pn 15B	63,1±2,2	44,8±1,4	36,3±1,2	<0,001	<0,001	<0,001
Pn 18C	45,8±1,5	63,0±2,1	30,5±1,0	<0,001	<0,001	<0,001
Pn 19A	55,6±1,8	50,1±1,7	62,7±2,1	<0,05	<0,05	<0,001
Pn 19F	61,9±2,1	59,1±2,0	42,1±1,4	>0,05	<0,001	<0,001
Pn 23F	55,9±1,9	101,0±3,3	54,1±1,8	<0,001	>0,05	<0,001

Pn1 учун болаларнинг назорат гуруҳида (эмланмаган) ўртача АТ даражаси 53,2 с.у. ($p<0,05$) (3.2-жадвал). Бирок, эмланмаган болаларда ПС Pn-3, Pn-14, Pn-7F, Pn-5, Pn-15B ва Pn-19F учун ўртача қийматлар 1,3-1,5 баравар юқори эди. Бошқа ПС (Pn-6A, Pn-6B, Pn-9N, Pn-4, Pn-9V) учун фарқ унчалик катта эмас эди. Таърифланганларга кўшимча равишда, эмлашдан кейинги даврда ҳар бир ПСга антителолар даражасининг кўтарилиш частотаси таҳлили ўтказилди.

Ушбу болалардаги ўзига хос антителолар даражаси биринчи икки гуруҳдаги болаларнинг қийматлари оралиғидан биров ошиб кетди. Бунинг ўзига хос хусусияти шундаки, кўпгина ПС учун АТ даражасининг пастки чегараси юқорироқ ва тахминан 40-60 куб.ни ташкил этди. Барча ПС учун ўртача қийматлар 41-63 куб. даражасида эди. Ушбу маълумотлар, бизнинг фикримизча, шу гуруҳдаги эмланмаган болалар аллақачон пневмококк инфекциясига қайта-қайта дуч келганлигини кўрсатади. Махсус IgG нинг ўртача даражасининг максимал ўсиши (1,7 марта) фақат ПС Pn-19F учун, минимал эса – ПС Pn-9N учун кузатилди. Шунини таъкидлаш керакки, Превенар-13 вакцинасида Pn-9N ПС мавжуд эмас, эҳтимол шунинг учун ҳам эмланган болаларда ушбу полисахаридга антителолар даражасининг ошиши кузатилмади.

Шундай қилиб, худди шу зардобнинг таҳлили Превенар-13 вакцинаси билан эмлашдан кейинги даврда IgG нинг миқдори 10 валентли вакцинага нисбатан юқори (1,3-2 марта) даражада эканлигини кўрсатди. IgG нинг *S.pneumoniae* серотипларига нисбатан юқори қийматларда қайд этилиши, эмланган болаларда 5-6 йилдан сўнг, олдинги тадқиқотларда исботланган Превенар-13 нинг иммуномодуляцион таъсири билан боғлиқ.

Хулоса. Қон зардобларини иммунофермент таҳлил ёрдамида ўрганиш жараёнида маълум бўлдики таркибида 15 та иммуносорбент мавжуд КПС сақловчи (пневмококк серотип/серогуруҳларига қарши (1, 3, 4, 5, 6В, 7F, 9N, 9V, 14, 15В, 18С, 19А, 19F и 23F)) Превенар – 13 вакцинасини олган болаларда антителоларнинг даражаси ва IgG миқдори 10 валентли “пнеумоцил” вакцинаси олган болаларга нисбатан юқори даражада эканлигини кўрсатди. 10 валентли пневмококк вакциналари билан эмлаш, эмланган болаларнинг кўп қисмини ҳимоя қила олсада, инвазив касаллик мавжуд бўлса, уларнинг баъзиларида вакциналар тақибига киритилган кўплаб КПС га хос антителолар даражасининг пасайиши аниқланди.

Шифохонадан ташқари пневмонияни(ШТП) даволашнинг асоси микробларга қарши терапия бўлиб, у пулмонологиянинг бутунлай ҳал этилмаган масалаларидан бири бўлиб қолмоқда. Самарали терапия учун аниқланган патогенга қарши энг фаол бўлган антимикробиал препаратни буюриш идеал ечимдир. Бироқ, аксарият ҳолларда микробиологик тадқиқотлар умуман ўтказилмайди, аммо турли хил замонавий тадқиқот усулларидадан фойдаланган ҳолда, этиологик ташхисни фақат беморларнинг ярмида аниқлаш мумкин. Тадқиқотимизнинг асосий мақсади билан боғлиқ ҳолда, биз касалхонада ШТП билан касалланган беморларни даволаш учун ишлатиладиган антибактериал препаратларни таҳлил қилдик. Шу билан бирга, антибактериал дори-воситаларининг тайинланганлиги таҳлили шуни кўрсатдики, цефалоспоринлар кўпинча асоратланмаган ҳолларда ҳам буюрилган (12-жадвал).

12-жадвал

Мезонлар	Асоратланмаган ШТП учун АБТ n=110		Асоратланган ШТП учун АБТ n=7		P
	abs.	%	abs.	%	
Амоксициллин	1	0,91±0,91	-	-	>0,05
Азитромицин	1	0,91±0,91	-	-	>0,05
1- авлод цефалоспоринлари	6	5,5±2,2	-	-	>0,05
3-авлод цефалоспоринлари	97	88,2±3,1	6	85,7±14,3	>0,05
4-авлод цефалоспоринлари	5	4,5±2,0	1	14,3±14,3	>0,05

Антибактериал дориларнинг самарадорлиги беморларнинг ҳар иккала гуруҳида - *S.pneumoniae*га қарши эмланган ва эмланмаган беморларда баҳоланди (13-жадвал).

**Эмланган ва эмланмаган болаларда ШТПни даволаш учун
ишлатиладиган антибиотиклар спектри**

Дори воситалар	Эмланмаганлар сони, n=53		Эмланганлар сони, n=64		P
	abs.	%	abs.	%	
Амоксициллин	-	-	-	-	-
Азитромицин	8	15,1±5,0	1	1,6±1,6	<0,05
1- авлод цефалоспоринлари	1	1,9±1,9	39	60,9±6,1	<0,001
3-авлод цефалоспоринлари	47	88,7±4,4	24	37,5±6,1	<0,001
4-авлод цефалоспоринлари	5	9,4±4,0	0	0	<0,05

Эмланмаганлар орасида болалар сони нисбатан кўпроқ ҳамда уларда оғир кечганлигини ҳисобга олиб, асосан учинчи ва тўртинчи авлод антибиотиклари (цефтриаксон, цефоперазон, цефтазидим, цефепим) буюрилган.

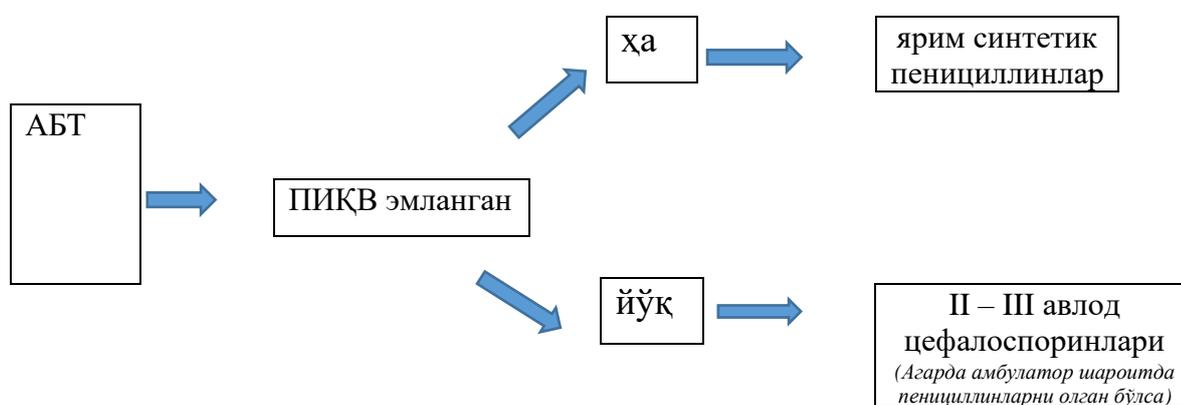
Эмланган болаларга I ва II авлод антибиотиклари буюрилган, аммо бу болаларнинг баъзилари - 24 (37,5%) III авлод антибиотикларини олган. Оғир бўлмаган ШТПни даволаш протоколига кўра, болаларда бошланғич антибиотик сифатида I ва II авлод цефалоспоринларини қўллаш тавсия этилмайди. Бизнинг кузатишларимизга кўра, асоратланмаган ШТПни даволаш учун антибиотик терапияси курсининг давомийлиги 7-10 кунни ташкил этди. Шу билан бирга, антибиотикларни буюриш вақти ШТП кечиши унинг оғирлигига, клиник хусусиятларига ва асоратларнинг мавжудлигига боғлиқ эди.

Ярим синтетик пенициллинлар гуруҳидан энг кам қўлланиладиган дори амоксициллин эди, гарчи уни касалхонага ётқизилгунча даврда микробларга қарши терапия олмаган болаларга ШТПнинг энг кўп қўзғатувчиларига қарши таъсирнинг кенг спектрини ҳисобга олган ҳолда бошланғич терапия сифатида буюриш керак эди ва кўпчилик β-лактомазаларга чидамли бўлиб қолар эди. Шуни таъкидлаш керакки, бошланғич антибиотик терапиясини адекват эмпирик танлаш учун эпидемиологик хусусиятлардан ташқари, боланинг индивидуал маълумотларини (ёши, фон касалликлари, ёндош касалликлар) ҳамда *H.influenzae b* турига ва *S.pneumoniae* қарши давом этаётган профилактика чораларини батафсил таҳлил қилиш зарур.

ШТПни даволаш учун антибактериал препаратни танлаш муайян ёш билан боғлиқ хусусиятларга эга бўлган касалликнинг этиологияси билан белгиланади. Пневмококк инфекцияси ёш болалар учун муаммо ҳисобланади: пневмококк инфекциясининг чўққиси 2 ёшгача бўлган эрта болалик даврида кузатилади, ёпиқ болалар муассасаларида пневмококк инфекцияларининг тарқалиши 50% га етади; ёш болалар орасида чидамли штаммларнинг устунлиги бу популяцияни инвазив пневмококк инфекциясининг янада хавфли резервуар(омбор)ига айлантиради.

Шунинг учун *H.influenzae b turi* (Hib) ва *S.pneumoniae* конюгат вакцинаси билан тўлиқ эмланган болаларда ярим синтетик пенициллинлар ва химояланган пенициллинларни касалхона шароитида қўллашни тавсия қиламиз. Муқобил дорилар II – III авлод цефалоспоринларидир. Шу билан бирга, тўлиқ эмланмаган, пневмококкнинг пенициллинга инвазив штаммлари мавжуд минтақада сезиларли қаршилик кўрсатадиган, ҳамда амбулатор шароитда ярим синтетик пенициллинлар олиб унинг самарасизлиги аниқланган ҳолда касалхонага ётқизилган болаларга III авлод парентерал цефалоспоринлар билан дастлабки эмпирик терапия таклиф этилади (I-схема). Агар *M. pneumoniae* ва *S.pneumoniae* (*chlamydia pneumoniae*)нинг этиологик аҳамияти шубҳа қилинадиган бўлса, болалар учун эмпирик комбинацияланган терапия сифатида макролидларни буюриш лозим.

I-схема



Антибактериал дориларнинг имкониятлари чекланиб бормоқда, чунки сўнгги йилларда бутун дунёда қўлланиладиган антибактериал дориларга нисбатан патогенларнинг чидамлилиги тез ўсди.

ХУЛОСАЛАР

1. Болаларда шифохонадан ташқари пневмониянинг энг кенг тарқалган клиник ва морфологик шакллари ўчоқли(51,8%) ва сегментар(28,2%) бронхопневмония ташкил этган бўлиб, беморларнинг нисбатан камроқ қисмини эса ўпканинг ўчоқли – қўшилган тури(9,4%) ташкил этади. Пневмококкга қарши эмланмаган болаларда ўчоқли – қўшилган пневмония 12 баробар кўп учрайди. Клиник жиҳатдан пневмониянинг бу шакллари асосан пастки бўлақлар ва ўнг томонлама локализация хусусиятига эга бўлган ўртача ва оғир кечиш хусусияти билан тавсифланади. Болаларнинг эмланмаган контингентидан касаллик оғирроқ кечишга эга ва тикланиш даври ҳам узокроқ давом этади.

2. 10 валентли пневмококк вакциналари билан эмлаш, эмланган болаларнинг кўп қисмини химоя қила олсада, инвазив касаллик мавжуд

бўлса, уларнинг айримларида вакциналар таркибига киритилган капсуляр полисахаридлар (Pn1, 3, 5, 6A, 13, 15B, 18)га нисбатан ўзига хос антителолар даражаси пасайиши аниқланди.

3. Болаларда ШТПни даволашда айниқса Жанубий Оролбўйи минтақасида кўпроқ кузатилаб, касалликнинг асоратланишига олиб келадиган ёндош касалликлар(диатезлар, ОЭЕ, рахит, паразитоз)ни бирламчи бўғиндан бошлаб бартараф қилиш(темир преператлари, вит D профилактикаси, антигелминт воситалар) ҳамда антибиотик терапиясини тайинлашда пневмококка қарши эмлаш ҳолатини ҳисобга олиш лозим. Вакцинация қилинмаган болаларда пневмониянинг оғирроқ кечишини ҳисобга олиб, шунингдек, бирламчи бўғинда ярим синтетик пенициллинлар билан даволанган ва унинг самарасизлиги аниқланганда антибиотикларнинг захира қатори (II – III авлод цефалоспоринлар) антибиотиклари билан бошланғич антибактериал терапияни тайинлаш лозим.

4. Касалхона шароитида ўтказиладиган антибактериал терапиялар таҳлил қилинганда, пневмококка қарши эмланмаган болаларда шифохонадан ташқари пневмонияни даволашда иккинчи ва учинчи авлод цефалоспоринларининг етарлича самаралилигини, шунингдек учинчи авлод цефалоспоринлари билан макролидларнинг комбинацияланган терапиясини қайд этиш мумкин.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МАДРАХИМОВ ПОЛВОН МАШАРИБОВИЧ

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ ВАКЦИНИРОВАННЫХ И
НЕВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ
ИНФЕКЦИИ В ЮЖНОМ ПРИАРАЛЬЕ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.4.PhD/Tib1519

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель: **Каримджанов Илхамджан Асомович,**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Алиев Ахмаджан Лутфиллаевич**
доктор медицинских наук, профессор

Рустамов Мардонкул Рустамович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании научного совета по присуждению ученых степеней dsc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском Педиатрическом Медицинском Институте (адрес: 100040, Ташкент, Юнусободский район, ул. Богишамол, 223. Тел/факс: (+99871) 260-36-58, e-mail: info@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирован за № _____) (адрес: 100040, Ташкент, Юнусободский район, ул. Богишамол, 223. Тел/факс: (+99871) 260-36-58)

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года.
(Реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2024 года)

А.В. Алимов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Т.А. Набиев

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

Д.И. Ахмедова

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире внебольничные пневмонии (ВП) являются одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Заболеваемость только инвазивными формами пневмококковой инфекции ежегодно варьирует от 10 до 23 случаев на 100 тысяч населения, причем умирает от этой нозологии 1,6 млн. человек в год, большая доля из них приходится на детей первых пяти лет жизни. В США на лечение внебольничных пневмоний ежегодно тратится 8,4-10 млрд. долларов¹. Основным этиологическим агентом пневмоний у детей раннего возраста является пневмококк.

В мире регистрируют около 20 млн. случаев пневмококковых пневмоний ежегодно, течение которых отличается высоким риском развития сепсиса и бактериемии². Пневмококковые пневмонии являются причиной ежегодной госпитализации 17–44% детей и 13–34% взрослых, госпитальная летальность варьирует в пределах 1 – 44%. Важной проблемой, связанной с пневмококковыми инфекциями, является рост устойчивости возбудителей, выделенных от больных с инвазивными инфекциями к антибиотикам. Устойчивость пневмококков к антимикробным препаратам пока не превысила 10 %, но в закрытых детских учреждениях эта цифра в 3-5 раз выше. Самым эффективным и экономически выгодным мероприятием для профилактики пневмококковой инфекции является вакцинация. В 2007 г. ВОЗ рекомендовала включить пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) в национальные программы иммунизации³.

В нашей стране в настоящий момент проводится обширная работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты страны, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов ранней диагностике, лечению и профилактике органов дыхательных заболеваний. За годы независимости в нашей стране качественно улучшился уровень оказания медицинской помощи населению, осуществлены целенаправленные и масштабные мероприятия по эффективному лечению заболеваний, внедрены современные технологии, что позволило добиться значительных положительных результатов. Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП-№60 “О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы”, Указами УП-№5590 “О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан” от 7 декабря 2018 года и ПП-№5199 “О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи в области здравоохранения” от 29 июля 2021 года также принято решение о в некоторой степени служит для

¹ Linley E., Bell A., Gritzfeld J.F., Borrow R. Should Pneumococcal Serotype 3 Be Included in Serotype-Specific Immunoassays? *Vaccines*. 2019;7:4.

² Thorrington D, Andrews N, Stowe J, et al. Elucidating the impact of the pneumococcal conjugate vaccine programme on pneumonia, sepsis and otitis media hospital admissions in England using a composite control. *BMC Med* 2018;16:13

³ ВОЗ. Информационный бюллетень № 331 (ноябрь 2014г.). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>.

устранения проблем, предусмотренных другими нормативными документами.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики, раздел VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В мире специалисты ВОЗ и ЮНИСЕФ еще в 2013 году объявили пневмонию основной причиной смерти детей до пяти лет и декларировали «Глобальный план действий по профилактике пневмонии и борьбе с ней (GAVI)», в котором в качестве основного эффективного метода снижения детской смертности рассматривалось управление наиболее частыми возбудителями пневмонии⁴. В 2012 году, по данным ВОЗ, в мире было зарегистрировано 6,6 миллиона случаев смерти среди детей в возрасте до пяти лет, основными причинами смерти которых оставалась пневмония (17 %) (Goldblatt D., 2021). Популяционные исследования, проведенные в Финляндии и США, показали, что в этиологической структуре пневмоний у детей от 0 до 5 лет пневмококки занимают более 80%, в старшем возрасте – около 50%. Многолетний опыт применения пневмококковых вакцин для детей продемонстрировал их безопасность в мире. Высокая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции детей и взрослых, продемонстрированная в различных странах мира, позволяет рассматривать иммунизацию как одну из основных составляющих в стратегии снижения заболеваемости пневмоний.

В странах СНГ, в частности в России, зарегистрировано 125 тысяч случаев пневмококковой инфекции (4,9 на 1000 человек) и 85 тысяч случаев (10,6 на 1000 человек) детей в возрасте от 0 до 5 лет. При пневмококковой пневмонии у детей раннего возраста чаще, чем при всех остальных формах пневмонии, развивается деструкция и эмпиема легких, повышающие риск неблагоприятного исхода (Таточенко В.К., 2021).

В нашей стране за последние годы опубликовано большое количество работ по пневмококковой инфекции и значимости данной проблемы для здравоохранения Узбекистана. В Узбекистане ежегодно подобными формами болеет около 20 тыс. детей, из них половина - в возрасте до 5 лет (Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., 2014). Установлено, что от возраста зависит подверженность пневмококковому заболеванию, что обусловлено способностью организма к выработке специфических антител к определенному штамму пневмококка – серотиповая специфичность. Реализуемая массовая плановая рутинная вакцинация против пневмококковой инфекции детей раннего возраста требует оценки эффективности иммунопрофилактики, а также необходимость обеспечения

⁴ ВОЗ. Информационный бюллетень № 331 (ноябрь 2014г.). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>.

своевременности вакцинации и соблюдения комплаентности схемы иммунизации, что во многом определяет её эффективность.

Несмотря на 7-8 летний опыт осуществления плановой рутинной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции среди детей раннего возраста в РУз, углубленной оценки эффективности в отношении внебольничных пневмоний, как наиболее широко распространенной клинической нозологической формы пневмококковой инфекции, анализ современных подходов к лечению внебольничной пневмонии у детей раннего возраста, вакцинированных и не вакцинированных против пневмококковой инфекции, особенно в Южном Приаралье, не проводилось, что определило постановку целей и задач настоящей работы.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного заведения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа проведена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской Медицинской Академии №01.1800231 на тему: «Совершенствование методов ренней диагностики и лечения бронхолгочных и аллергических заболеваний у детей с учетом клинико-генетических особенностей» (2018-2022 гг.)

Цель исследования совершенствование современных подходов к лечению внебольничной пневмонии у детей, вакцинированных и невакцинированных против пневмококковой инфекции.

Задачи исследования:

Определить особенности течения ВП у вакцинированных и невакцинированных против пневмококковой инфекции детей в Южном Приаралье.

Оценить иммунологический ответ против пневмококковой инфекции у вакцинированных и невакцинированных детей в Южном Приаралье.

Оценить эффективность антибактериальной терапии вакцинированных и невакцинированных против пневмококковой инфекции детей.

Разработать рекомендации по совершенствованию антибактериальной терапии ВП у детей в зависимости от статуса вакцинации.

Объектом исследования явились 117 детей с ВП, из них 53 ребенка не получивших вакцинацию от пневмококковой инфекции и 64 ребенка вакцинированных от пневмококка.

Предметом исследования были венозная кровь и сыворотка крови для иммунологических исследований.

Методы исследования. В работе использовались общеклинические, иммунологические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что у детей, в результате клинико-морфологического изучения клинического течения пневмоний у 54,7% детей, привитых против пневмококковой инфекции, и у 45,3% у невакцинированных детей, 51,8% ($p < 0,001$) пневмоний вне больничная были очаговыми и 28,2% ($p > 0,05$) выявлены сегментарные формы, тяжесть заболевания напрямую зависит от

прививочного статуса ребенка, подтверждена иммунологически ($P_n > 35$ у.е.) с высокой сероконверсией;

доказано, что вакцинация 10-валентной пневмококковой вакциной защищает детей от пневмококковой инфекции, но в случаях, когда у иммунизированных детей был возбудитель инвазивного заболевания, эффективность 10-валентной вакцины составляла 62,8%, что эффективно против многих пневмококковых серотипов, включая в вакцине ($P_n - 1, 3, 5, 6A, 13, 15B, 18$) подтверждается низким уровнем специфических антител ($P_n < 35$ у.е.);

доказано, что у 86,8% детей, не привитых против пневмококковой инфекции, клиническое течение заболевания составляло более 3 дней с фебрильной температурой, сухим кашлем, тяжелым течением дыхательной недостаточности II степени, у 51,8% детей - очаговое и у 28,2% - быстрое течение. развитие сегментарных форм пневмонии, это состояние является резервным (цефалоспорины II – III поколений), что подтверждается необходимостью использования антибактериальных препаратов в комплексных лечебных мероприятиях.

доказано, на основании серологических исследований, широкое распространение штаммов пневмококка P_n-9N (Превенар – 13 (IgG – $35,1 \pm 1,2$ ($p > 0,05$)), Пневмоцил – 10 (IgG – $37,1 \pm 1,2$ ($p > 0,05$))) в Южном Приаралье, что подтверждается необходимостью использования цефалоспоринов третьего поколения в эффективном амбулаторно-поликлиническом и стационарном антибактериальном лечении данного вида пневмококковых инфекций.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обосновано статуса вакцинации ребенка от пневмококковой инфекции способствовала улучшению диагностики и лечения на ранних этапах развития данной патологии;

обосновано сравнительно низкий уровень антител у детей в ВП по сравнению контрольной группой детей без пневмонии доказал, что при ВП отмечается угнетение специфического иммунного статуса;

обосновано невакцинированные против пневмококка дети имеют более тяжелое течение ВП, что требовало назначения антибиотиков резерва для их лечения.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием в работе современных методов и подходов, совместимостью теоретических данных с полученными результатами, методологической точностью проводимых исследований, достаточным количеством больных, на основании общеклинических, лабораторных, иммунологических и статистических методов исследования, сопоставлением результатов исследований с международными и отечественными исследованиями, утверждением полученных результатов и заключения уполномоченными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что установлены клинические особенности течения ВП у вакцинированных и

невакцинированных детей, пневмококковые вакцины хотя и защищает большую часть привитых детей, но в случае инвазивного заболевания у части из них снижается уровень специфических АТ ко многим КПС, входящим в состав вакцин; совершенствованы подходы к их антибактериальной терапии. Тяжесть течения ВП напрямую зависит от иммунного статуса ребенка.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что оценка статуса вакцинации ребенка от пневмококковой инфекции способствует улучшению диагностики и лечения на ранних этапах развития данной патологии. Установлено, что невакцинированные против пневмококка дети имеют более тяжелое течение ВП, что требует назначения антибиотиков резерва для их лечения.

Внедрение результатов исследования.

На основании полученных научных результатов по повышению эффективности ранней диагностики и лечения внебольничных пневмоний у детей, получавших и не получавших ПКВ:

первая научная новизна: доказано, что тяжесть течения ВП у детей, обусловлена статусом вакцинации ребенка. Невакцинированные дети имеют более тяжелое течение по сравнению с вакцинированными. Научные результаты диссертационного исследования по диагностике, клинико-лабораторным и иммунологическим особенностям ВП у детей, привитых и невакцинированных ПКВ, а также оптимизации лечения введено в практику приказом №41 от 13.02.2024г. многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, приказом №4 – I от 06.02.2024г. клиники Ургенчского филиала ТМА и приказом №251-12-180-ТБ/2024 от 08.02.2024г. в практику Ургенчского городского медицинского объединения (Заключение Научно-технического совета при Минздраве №05/40 от 26 августа 2024г.).

Социальная эффективность научной новизны: предлагаемые критерии тяжести ВП у детей дают возможность определить группу риска детей на доклиническом этапе, что будет способствовать предотвращению развития осложнений.

Экономическая эффективность научной новизны: экономическая эффективность продолжительности лечения неосложненных (вакцинированных ПКВ) детей с ВП следующая: поступившие в клинику 26 пациентов, не получавшие ПКВ, обошлись в 29302000 сум (*в среднем 161000 сум в сутки на 1 пациента в соматическом отделении клиники*), а в осложнённых случаях - лечение в соматическом и реанимационном отделениях (*800000 сум в сутки, реанимации (3±1 койко день)*) 41860000 сум 69333000 сум. В случае пациента, получавшего ПКВ и находившегося на лечении в стационаре с заболеванием ВП, общая стоимость составила 20930000 сум, учитывая, что заболевание протекало легко и неосложненно (*5±0,32 дня*). Средняя экономическая эффективность составляет от 8372000 сумов до 48403000 сумов. **Заключение:** введение критериев тяжести у детей с ВП позволило выявить группу риска на доклиническом этапе и сэкономить бюджетные средства от 322000 до 1862000 сум на одного пациента.

вторая научная новизна: доказанно, что вакцинация 10 валентной пневмококковой вакциной защищает большую часть привитых детей, но в

случае инвазивного заболевания у них снижается уровень специфических АТ ко многим КПС, входящим в состав вакцин; приказом №41 от 13.02.2024г. многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, приказом №4 – I от 06.02.2024г. в клинику Ургенчского филиала ТМА и приказом №251-12-180-ТБ/2024 от 08.02.2024г. в практику Ургенчского городского медицинского объединения (Заключение Научно-технического совета при Минздраве №05/40 от 26 августа 2024г.). **Социальная эффективность научной новизны:** определение серотипового спектра пневмококка, а также изучение иммунного ответа на пневмококковую вакцину улучшает диагностику ВП, что способствует эффективности лечения детей с ВП. **Экономическая эффективность научной новизны:** изучение иммунного ответа на различные вакцины и выявление наиболее патогенных штаммов поможет внедрить эффективные пневмококковые вакцины, которые, как доказано, вдвое снижают заболеваемость внебольничной пневмонией. Также за счет снижения осложнений заболевания продолжительность пребывания пациента в стационаре сократилась с 7 ± 1 дней до 5 ± 1 дней, а стоимость пребывания в стационаре исчислялась примерно со 161 000 сумов. **Заключение:** выявление наиболее частых штаммов патогена у детей, привитых эффективными пневмококковыми вакцинами, позволило сэкономить 161 000 сум бюджетных и внебюджетных средств за 1 день на 1 больного на стационарном лечении и на госпитализации и лечении больных за счет снижения осложнений и тяжесть ВП.

третья научная новизна: невакцинированные против пневмококка дети имеют более тяжелое течение ВП, что требовало назначения антибиотиков резерва для их лечения; приказом №41 от 13.02.2024г. многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, приказом №4 – I от 06.02.2024г. в клинику Ургенчского филиала ТМА и приказом №251-12-180-ТБ/2024 от 08.02.2024г. в практику Ургенчского городского медицинского объединения (Заключение Научно-технического совета при Минздраве №05/40 от 26 августа 2024г.). **Социальная эффективность научной новизны:** вакцинация против пневмококка способствует неосложненному течению ВП и, соответственно, использованию антибиотиков первого ряда. **Экономическая эффективность научной новизны:** Внебольничная пневмония у детей, вакцинированных против пневмококковой инфекции, имеет несложный курс лечения, что сокращает сроки госпитализации больного с 7 до 5 дней, стоимость пребывания в стационаре снижается примерно на 161 000 сум, для лечения 10 больных было сэкономлено 3220000 сумов за счет сокращения срока госпитализации на 2 дня. **Заключение:** использование новых методов стационарного лечения пневмонии у детей, вакцинированных против пневмококковой инфекции, применение антибиотиков первого ряда, требующих невысоких затрат на лечение, неосложненного прохождения, а также затрат на госпитализацию и лечение 1 больного 161 000 бюджетных и внебюджетных средств в день позволили сэкономить в суммах. Улучшение лечения детей с внебольничной пневмонией снизило рецидивы и осложнения в 1,8 раза.

четвертая научная новизна: на основании серологических исследований было установлено, что штаммы пневмококков Pn-9N (Превенар – 13 (IgG – $35,1 \pm 1,2$ ($p > 0,05$)), Пневмоцил – 10 (IgG – $37,1 \pm 1,2$ ($p > 0,05$))) распространены в Южном Приаралье, с использованием III поколения цефалоспорины в эффективном амбулаторно – поликлиническом и стационарном антибактериальном терапии пневмококковых инфекций этого типа доказал свою необходимость; приказом №41 от 13.02.2024г. многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, приказом №4 – I от 06.02.2024г. в клинику Ургенчского филиала ТМА и приказом №251-12-180-ТБ/2024 от 08.02.2024г. в практику Ургенчского городского медицинского объединения (Заключение Научно-технического совета при Минздраве №05/40 от 26 августа 2024г.).

Социальная эффективность научной новизны: иммунологическое определение спектра наиболее инвазивных штаммов пневмококка и анализ иммунного ответа на пневмококковую вакцину позволят улучшить диагностику и лечение пневмоний вне стационара, что послужит повышению эффективности лечения детей с пневмонией.

Экономическая эффективность научной новизны: По результатам анализа антибактериальной терапии, применяемой в стационарных условиях для диагностики и лечения больных пневмококковой инфекцией, независимо от типа введенной вакцины против пневмококковой инфекции, при лечении цефалоспоридами III поколения (цефотаксим - 50 мг/кг/сут.) у 11 больных была установлена эффективность различных групп антибиотиков (аминопенициллины, цефалоспорины 2-го поколения). Это позволило сэкономить 1 771 000 сумов у 11 пациентов за счет сокращения срока пребывания пациента в стационаре до 5 дней, экономии 161 000 сумов и сокращения сроков пребывания в стационаре на 1 день. ***Заключение:*** лечение внебольничной пневмонии у детей, вакцинированных против пневмококковой инфекции, цефалоспоридами третьего поколения в стационарных условиях без осложнений позволило сэкономить 161 000 сум бюджетных и внебюджетных средств за 1 день на 1 пациента.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 2 международных и 1 Республиканских научно-практических конференциях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 7 научных работ, из них 5 журнальные статьи в научных издательствах, рекомендованных, Высшей аттестационной комиссией Республике Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 3 – в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах.

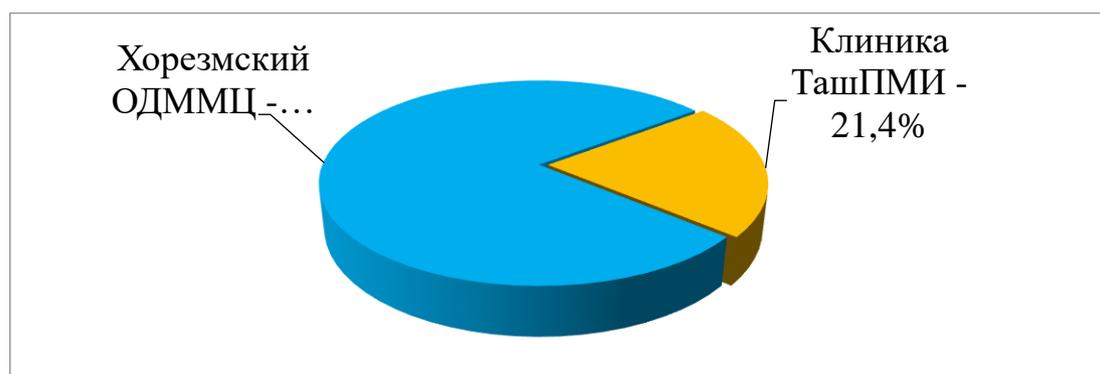
Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Основной текст диссертации изложен на 100 страницах компьютерного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, приводится научная новизна, научно-практическая значимость результатов, сведения об апробации, опубликованные результаты работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации под названием «Современное представление о внебольничной пневмонии у детей (клинические особенности, лечение и профилактика)» описаны патологии органов дыхания у детей, причины внебольничной пневмонии, виды и серогруппы пневмококков, их патогенные штаммы. Представлено влияние факторов окружающей среды на течение заболевания, а также обзор литературы об актуальности данной проблемы. Проанализированы современные литературные данные о возможности осложнений внебольничной пневмонии у детей в экологически неблагоприятных районах. Факторы, непосредственно влияющие на развитие пневмонии вне стационара у детей, т.е. сопутствующие заболевания, развивающиеся вследствие неблагоприятного воздействия окружающей среды, природы микроорганизмов, повышения их резистентности к антибактериальным препаратам, а также показателей, проанализированы клиничко-иммунологическое и морфофункциональное состояние, дисбаланс иммунологических показателей и клинического течения.

Во второй главе диссертации под названием «Материалы и методы исследования» представлены общая клиническая характеристика материала, иммунологические методы исследования, клиническая характеристика больных и методы статистического анализа. Работа выполнена на кафедре «Пропедевтики детских болезней» ТМА Ургенческого филиала. Исследование проводилось на базе Хорезмского областного детского многопрофильного медицинского центра и клиники Ташкентского педиатрического медицинского института. В исследовании изучена клиническая характеристика внебольничной пневмонии у привитых и непривитых против пневмококковой инфекции детей, оценена эффективность вакцинации, особенности формирования специфического иммунитета, а также терапевтическая тактика при лечении пневмококковой инфекции. Были оценены заболевания у детей (1-рисунок).



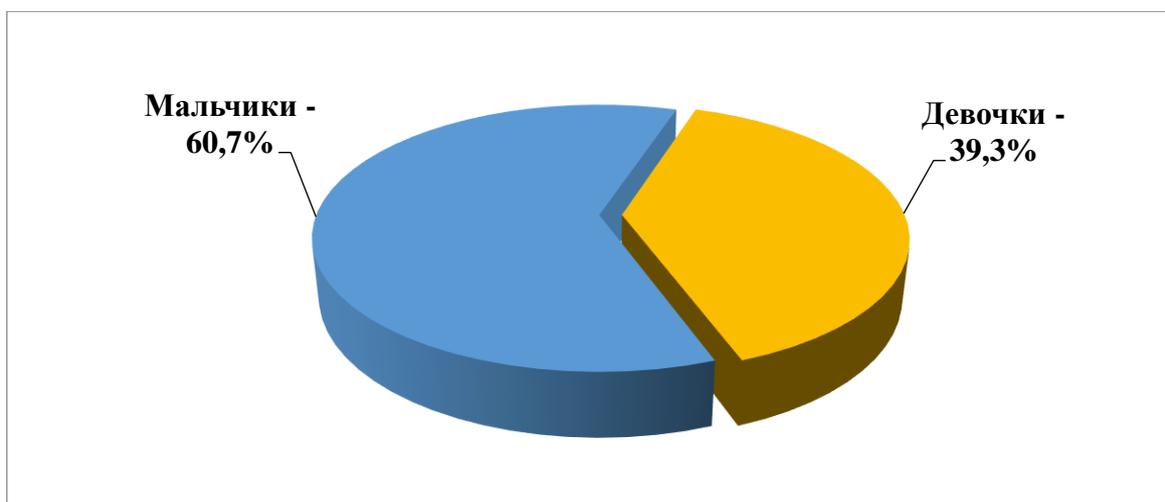
1-рис. Число больных внебольничной пневмонией

В целях решения и реализации поставленных задач на первом этапе проведено обследование и динамическое наблюдение внебольничных детей с пневмонией, поступивших в клиническую больницу Детского многопрофильного медицинского центра Хорезмской области. Изучены клинические особенности течения заболевания у госпитализированных детей, данные лабораторных исследований и инструментальных методов обследования детей. В ходе исследования также использовались иммунологические и статистические методы исследования.

Из анамнеза обращали внимание на прививку ребенка против пневмококковой инфекции и время вакцинации. Согласно календарю профилактических прививок Республики Узбекистан проводится плановая вакцинация детей в возрасте 2 и 3 месяцев с интервалом не менее 4 недель и ревакцинация в 12 месяцев.

Рутинные лабораторные и инструментальные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки и др.) проводились в клинко-диагностической лаборатории Хорезмского областного многопрофильного детского медицинского центра (г. Ургенч).

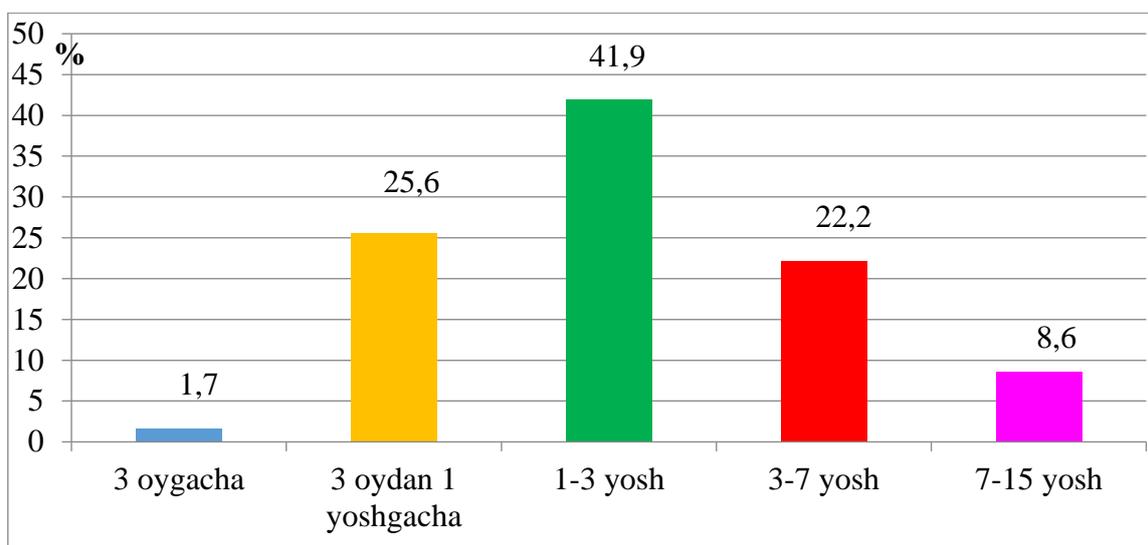
Мальчики составили больше половины госпитализированных детей по сравнению с девочками (2-рисунок).



2-рис. Характеристика больных внебольничной пневмонией по половому признаку

Нами были обследованы возрастные группы детей до 15 лет, из них дети до 3 месяцев составили 1,7%, от 3 месяцев до 1 года 25,6%, 1-3 года – 41,9%, 3-7 лет -22,2%, 7-15 лет – 8,5%.

Учитывая, что выборка детей проводилась сплошным методом, большая частота (41,9%) госпитализированных детей в возрастной группе 1-3 лет отражала и большую заболеваемость ВП детей этого возраста (3-рисунок).



3-рис. Возрастная характеристика ВП

Всем пациентам, поступившим в отделение, были проведены клиничко-лабораторные и инструментальные исследования на основе государственных стандартов МЗ Республики Узбекистан (таблица – 1).

(таблица – 1)

Общий анализ исследований у педиатрических пациентов с внебольничной пневмонией

Т/с	Название показателей	Возраст пациентов				
		до 3 месяцев	От 3 месяцев до 1 года	1-3 года	3-7 лет	7-15 лет
1.	Общий анализ крови	2	30	49	26	10
2.	Общий анализ мочи	2	30	49	26	10
3.	Общий анализ кала	2	30	49	26	10
Биохимические анализы						
4.	АЛТ	2	30	49	26	10
5.	АСТ	2	30	49	26	10
6.	Общий белок	2	30	49	26	10
7.	Кальций	2	30	49	26	10
8.	Мочевина, креатинин	2	24	44	21	10
9.	Содержание железа	2	14	28	20	5
Инструментальные исследования						
10.	Рентгенография грудной клетки	2	30	49	26	10
11.	Пульсоксиметрия	2	26	38	24	5
12.	УЗИ	2	30	49	26	10
13.	ЭКГ	1	3	2	1	3

2.4. Методы статистического анализа

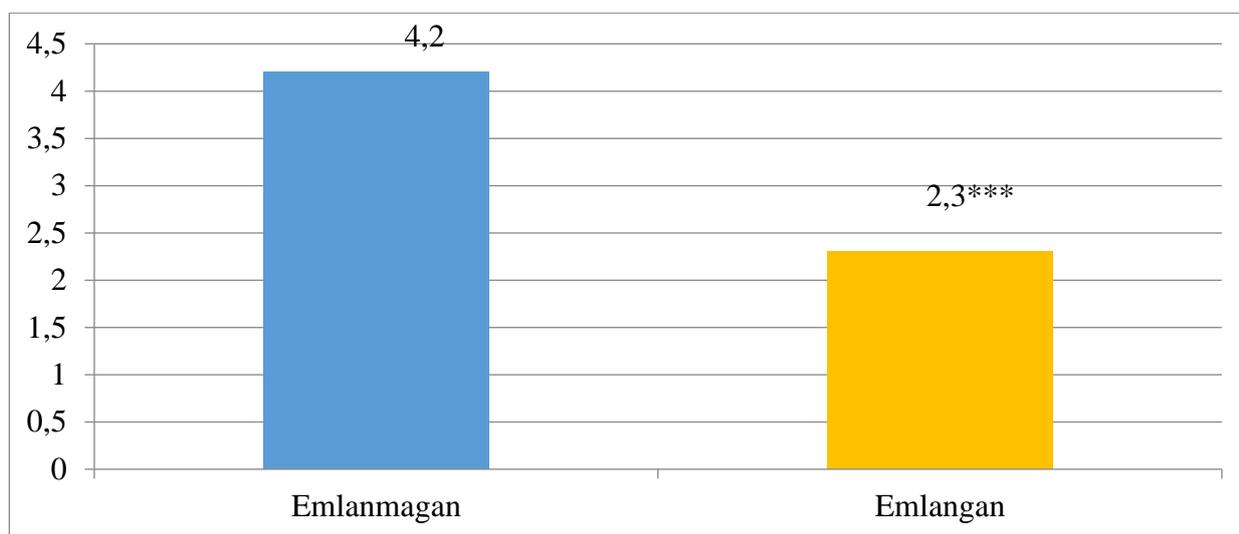
Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере программой *Statistica 10*. Применялись методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с определением средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), OR - отношения шансов. Статистическая значимость полученных измерений определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Корреляционный анализ проводился корреляционная зависимость для выявления статистической взаимосвязи двух или более случайных величин с использованием метода Пирсона (r).

Статистическую достоверность в изучении качественных значений определяли по методу χ^2 , в случае малых объёмов групп по точному двустороннему критерию Фишера для четырёхпольных таблиц.

Для определения значимости частоты встречаемости анамнестических данных и клинической симптоматики у больных характеризующих особенности течения заболевания в зависимости от статуса вакцинации при ВП у детей проводился сравнительный анализ по типу «случай-контроль». Верификация достоверности полученных результатов проводилась с применением критерия хи-квадрат (χ^2) для четырехпольной таблицы при значении ошибки ($P < 0,05$).

Третья глава диссертации, называется **«Клинико-лабораторная характеристика вакцинированных и невакцинированных детей с внебольничной пневмонией»**. За период с 2021 по 2023 гг. в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также отделениях пульмонологии и детей грудного возраста Хорезмского областного детского многопрофильного медицинского центра под наблюдением находилось 92 ребенка с диагнозом ВП. Дополнительно, были проанализированы истории болезней ещё 25 детей с ВП, проходивших лечение в клинике Ташкентского педиатрического медицинского института. Диагноз пневмонии ставили согласно критериям диагностики острой пневмонии, приведённых в классификации клинических форм бронхолёгочных заболеваний у детей.

Средний возраст госпитализированных детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет составил $4,2 \pm 0,32$ года в непривитой группе и $2,3 \pm 0,28$ года в привитой группе ($P < 0,001$) (рисунок – 4).



4 – рис. Возраст больных с ВП

Длительность пребывания в реанимационном отделении — в среднем составила $10,3 \pm 3,7$ сут., в соматическом отделении - $7,3 \pm 2,2$ сут.

Фоновые заболевания усугубляют течение основных заболеваний у детей. Мы определили, что у больных с ВП наиболее часто отмечались железодефицитная анемия, БЭНП, рахит, у детей старшего возраста - паразитарные заболевания (таблица - 2).

Таблица - 2

Фоновые заболевания	Количество детей n=117	
	абс.	%
Аденоиды II-III степени	5	4,27
Инфекция мочевыводящих путей	13	11,1
Паразитоз	51	43,62
Перинатальное поражение ЦНС	3	2,56
Атопические заболевания	9	7,7
Рахит	25	21,36
Железодефицитная анемия	105	89,7
БЭНП	43	36,75
Аномалии развития (ДМЖП -2, незаращение верхней губы-1)	3	2,56

Начало заболевания у всех больных было острым. Типичным было начало процесса с острой респираторной вирусной инфекции, присоединение поражения легких на 5-7 сутки заболевания, повторный подъем температуры, усиление синдрома интоксикации, появление признаков дыхательной недостаточности. На момент госпитализации в отделение реанимации у всех больных отмечались явления острой дыхательной недостаточности и

синдром системного воспалительного ответа; повышение температуры тела, причем у 86% — выше 38,5°C; признаки интоксикационного синдрома (вялость, адинамия, астения), у 25 (21,4%) детей младшего возраста наблюдались признаки бронхообструктивного синдрома. ДН II степени выявлена у 7 (6%) детей, ДН II степени — у 79 (67,5%) больных с очаговой/очагово-сливной бронхопневмонией. Выраженная интоксикация имела место у 20 (17,1%) детей, у них можно было отметить отсутствие аппетита, головную боль, адинамию, слабость, вялость, бледность или мраморность кожных покровов, умеренный периоральный цианоз, сухость слизистых. Умеренно выраженный синдром интоксикации, проявлялся слабостью, снижением аппетита, бледностью кожных покровов и выявлялся у 73 (62,4%) больных.

С целью сравнения клинического течения ВП от статуса вакцинации больные ВП были разделены на 2 группы - дети, получившие вакцину от пневмококковой инфекции и не привитые дети.

При сравнении температурной реакции у больных, не получивших вакцинацию, выявлена большая частота фебрильной и высокой фебрильной лихорадки по сравнению с вакцинированными детьми (таблица - 3).

Таблица - 3

Характер лихорадки у больных с ВП

Характер лихорадки	Количество больных пневмонией				Р
	Не вакцинированные (n=53)		Вакцинированные (n=64)		
	абс.	%	абс.	%	
Высокая фебрильная (39-40,9)	5	9,4±4,0	3	4,7±2,7	>0,05
Фебрильная (38-39)	40	75,5±6,0	40	62,5±6,1	>0,05
Субфебрильная (37,0-37,9)	4	7,55±3,7	16	25,0±5,5	<0,05
Отсутствие лихорадки (36,5-36,9)	4	7,55±3,7	5	7,8±3,4	>0,05

По характеру кашля достоверных различий не отмечено. Важно, что кашель отмечен у 99% больных, причем у 52% — сухой и непродуктивный, в 47% - влажный (табл. - 4).

Характер кашля у больных с ВП

Характер кашля	Не вакцинированные (n=53)		Вакцинированные (n=64)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Малопродуктивный	11	20,7±5,6	12	18,8±4,9	>0,05
Сухой	16	30,1±6,4	22	34,4±6,0	>0,05
Влажный	26	49,1±6,9	30	46,8±6,3	>0,05

У всех детей, поступивших с острым течением бронхолёгочного процесса, были отмечены локальные изменения в лёгких, определяемые физикальными методами исследования. Перкуссия выявляла локальное укорочение у 30 больных как в I, так и во II группе (56,6% и 46,8%, соответственно). Аускультативно локальные физикальные изменения определялась в I и II группах с одинаковой частотой (табл.-5). Определялись аускультативные признаки в виде ослабления дыхания, жесткого дыхания, крепитации, сухих и влажных хрипов.

Характер физикальных изменений в группах

Характер физикальных изменений	Не вакцинированные (n=53)		Вакцинированные (n=64)		P
	абс.	%	абс.	%	
Локальные физикальные изменения	37	69,8±6,4	18	28,1±5,7	<0,001
Притупление перкуторного звука	30	56,6±6,9	30	46,9±6,3	>0,05
Локальное ослабление дыхания	43	81,1±5,4	48	75,0±5,5	>0,05
Локальное жесткое дыхание	42	79,2±5,6	43	67,2±5,9	>0,05
Локальные хрипы	46	86,8±4,7	53	82,8±4,8	>0,05

Всем больным проведено рентгенологическое обследование. По локализации чаще встречались очаговые и сегментарные (таблица - 6),

значительно меньшее количество детей переносили очагово-сливное поражение легких. Клинически эти формы пневмонии характеризовались среднетяжелым и тяжелым течением, поражением преимущественно нижних долей, правосторонней локализацией и с поражением 1-3 сегментов. При сравнении ВП у вакцинированных и невакцинированных детей по клинимоρφологическим данным установлено, что у не вакцинированных детей чаще отмечалось тяжелое течение с долевым и сегментарным и очагово-сливным поражением. Долевая пневмония у вакцинированных не встречалась.

Таблица - 6

Характер пневмонического процесса

Характер пневмонического процесса	Вакцинированные n=64		Невакцинированные n=53		P
	абс.	%	абс.	%	
Сегментарная	18	34,0±6,6	15	23,4±5,3	>0,05
Очаговая	20	37,7±6,7	48	75,0±5,5	<0,001
Очагово-сливная	10	18,9±5,4	1	1,6±1,6	<0,01
Долевая	5	9,4±4,0	0	0	<0,05

Сегментарная пневмония наблюдалась у 15 невакцинированных больных (23,5%) и 18 (33,9%) детей 2-группы, очаговая пневмония чаще встречалась у вакцинированных, 75% и 37,7%, очагово-сливная в 12 раз чаще у невакцинированных детей, следует отметить, что долевая локализация отмечена только у невакцинированных (9,4%), причем у них же в 7 случаях отмечена двусторонняя локализация.

Осложнения пневмоний в виде инфекционно-токсического шока чаще отмечалось у невакцинированных детей (11,3% и 1,6%, соответственно) (таблица - 7).

Таблица - 7

Течение внебольничной пневмонии

Течение ВП	Невакцинированные n=53		Вакцинированные n=64		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Осложненное	6	11,3±4,4	1	1,6±1,6	<0,05
Неосложненное	47	88,7±4,4	63	98,4±1,6	<0,05

В общем анализе крови отмечалась анемия I степени практически у всех больных, показатели *Hb* были ниже в группе невакцинированных детей; количество лейкоцитов также было выше в группе невакцинированных, хотя лейкоцитоз при поступлении отмечался в обеих группах: у 34 (64,2%)

пациентов I группы и у 23 (35,9%) - II группы; лейкопения — у 6 (9,4%) детей I группы, у 1 (1,8%) - II группы; увеличение СОЭ зафиксировано у пациентов как в I, так и во II группе больных, однако достоверных различий не выявлено (табл. 8)

Таблица - 8

Показатели гемограммы у детей с внебольничной пневмонией

Показатели ОАК	Не вакцинированные, n=53	Вакцинированные, n=64	t=	Достоверность данных, между группами	Референсные значения
Нб, г/л	88,9±1,5	95,3±1,6	2,85	0,01	117-160
эритроциты, 10*12/л	3,2±0,1	3,1±0,1	-0,279	н/д	3,8-5,3
ЦП	0,8±0,01	0,9±0,01	1,224	н/д	0,85-1,05
тромбоциты	185,6±6,3	224,7±8,5	3,693	0,00	179,0-403,0
лейкоциты, 10*9/л	12,4±0,5	9,4±0,5	2,292	0,01	4,5-11,0
П/Я	4,4±0,2	4,0±0,2	1,208	н/д	1,0-5,0
С/Я	56,5±1,6	48,9±1,7	3,249	0,00	47,0-72,0
лимфоциты	26,5±2,5	28,6±2,8	-0,565	н/д	19,0-37,0
моноциты	3,07±1,6	2,62±2,0	-2,322	0,05	2,0-3,0
СОЭ, мм/ч	16,1±1,7	14,2±0,4	1,072	н/д	0-15

Исходом острого процесса в 100% случаев было клинико - рентгенологическое разрешение пневмонии. Полученные клинические и рентгенологические данные свидетельствует о том, что в первую очередь улучшалось общее состояние больных. К 3-м суткам клинические симптомы интоксикации исчезали у 16 (30,2%) детей в II группе и у 22(34,4%) в I, в течение недели (на 4-6-е сутки) не выявлялись у 30 (56,6%) пациентов I группы и 32 (60,4%) во II группе. В 7 (13,2%) случаев в I группе и у 10 (15,6%) во II группе - незначительные проявления интоксикации в виде снижения аппетита, мышечной вялости, слабости - сохранялись более 6 суток. Не лихорадили к 3-м суткам 14 детей (26,4%) I группы и 30 детей (39,1%) - II группы, к концу 1-ой недели заболевания (к 7-му дню) - 36 (67,9%) и 50 (78,1%) больных, соответственно. Локальные физикальные изменения со стороны лёгких у преобладающего большинства больных (84,4%) исчезали в течение двух недель (на 10-14 сутки). У остальных 15,6% локальные симптомы (преимущественно аускультативные) сохранялись

более 10 суток. Позднее достигалось рентгенологическое разрешение - у 70,1% детей в течение трёх недель, а все больные достигли периода реконвалесценции к 28-30-м суткам. До момента выписки у 38% детей сохранялись изменения лёгочного рисунка в виде усиления, нечёткости, деформации в зоне бывшего пневмонического процесса.

Согласно календарю профилактических прививок Республики Узбекистан детей регулярно прививают с интервалом не менее 4 недель в 2, 3-месячном возрасте и в 12-месячном возрасте ревакцинируют. В довакцинальный период в Узбекистане у больных пневмонией выявляли серотипы 1, 3, 5, 6А, 14, 19, наиболее изолированной является серогруппа 6А/В. При сравнении серотипов, входящих в состав 13-валентной вакцины (ПКВ-13), с серотипами *S.pneumoniae*, выделенными от больных, установлено, что в 78,3% случаев серотипы 10-валентной вакцины (ПКВ-10) были совместимы с серотипами, входящими в состав пневмококка, в 62,7% случаев. Еще одним показателем иммунного ответа является уровень сероконверсии. Иммунологическая корреляция экспертной рабочей группы ВОЗ была определена как эффективность индекса сероконверсии, то есть при сравнении с индексом сероконверсии у здоровых лиц на том же уровне выявлена концентрация антител класса IgG, принадлежащих к пневмококковым серотипам. выше 0,35 мкг/мл у вакцинированных.

В четвертой главе, под названием «Оценка иммунологической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции и дифференциальный подход к антибактериальной терапии», для оценки гуморального иммунного ответа против пневмококков исследовали кровь детей, вакцинированных 3-кратно (2+1) вакциной Превенар-13 и 10-валентной вакциной, на наличие антител IgG, соответствующих серотипам пневмококка. Исследование проведено у детей, госпитализированных с диагнозом пневмония вне стационара (26 детей), из них 11 детей были привиты вакциной «Превенар-13» до 2020 года и 15 детей получили 10-валентную (10ВВ) (Индия) «Пневмоцил». вакцина. В качестве контрольной группы составили 12 детей, не страдающих заболеванием ВП (*дети, находившиеся на лечении в других отделениях клиники, т.е. дети, перенёсшие различные хирургические операции (калькулезный холецистит), в травматологическом отделении; дети, госпитализированные с вывихом плеча -локтевой сустав, травма носа и другие диагнозы*).

Анализировали иммунологическую эффективность иммунизации после плановой вакцинации пневмококковой вакциной «Превенар-13» («Pfizer», США) и 10-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной «Пневмоцил». Для оценки иммунологической эффективности с помощью специального метода ИФА у детей, иммунизированных не позднее 2 месяцев после последнего введения вакцины, были выявлены антитела IgG против SPP, специфичные к капсульным полисахаридам *S.pneumoniae*. 11 детей получили вакцину Превенар-13 и 15 детей получили 10-валентную вакцину. В качестве контрольной группы (12 детей) изучали сыворотки крови детей, не привитых против пневмококка.

При анализе сыворотки крови детей с ВП (n=11), вакцинированных 13-валентной вакциной (табл. 9), установлено, что уровень антител, специфичных к индивидуальному КПС (капсулярному полисахариду), у них находился в широком диапазоне - 35 у.е. До 101 куб.м на КПС Pn-9N. да к КПС Pn-23F.

Таблица - 9

Иммунологическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей

	Уровень специфических антител у детей с ВП (у.е.)		P
	Превенар-13	Пневмоцил	
Pn1	67,4±2,3	40,6±1,4	<0,001
Pn 3	41,3±1,4	33,2±1,1	<0,001
Pn 4	44,2±1,5	42,2±1,5	>0,05
Pn 5	53,9±1,8	46,7±1,6	<0,05
Pn 6A	41,4±1,3	33,2±1,1	<0,001
Pn 6B	41,7±1,5	40,2±1,3	>0,05
Pn 7F	38,8±1,3	42,4±1,4	<0,05
Pn 9N	35,1±1,2	37,1±1,2	>0,05
Pn 9V	47,0±1,6	49,9±1,7	>0,05
Pn 14	53,4±1,7	49,4±1,6	>0,05
Pn 15B	44,8±1,4	36,3±1,2	<0,001
Pn 18C	63,0±2,1	30,5±1,0	<0,001
Pn 19A	50,1±1,7	62,7±2,1	<0,001
Pn 19F	59,1±2,0	42,1±1,4	<0,001
Pn 23F	101,0±3,3	54,1±1,8	<0,001

При этом средний нижний предел для большинства КПС составлял 30 — 40 у. ед., а верхний — около 60-100 у. ед. Расчет среднего значения уровня антител показал, что для большинства КПС он находился на уровне 40-50 у. ед. (p<0,05). При этом для КПС Pn-23F был больше 100 у. ед., что связано с наличием лиц с высоким уровнем антител (АТ) к нему. Проведенные исследования показали, что у всех детей контрольной группы (11детей) определяли диагностически значимый уровень IgG к одному или одновременно к нескольким КПС. При анализе сывороток детей, вакцинированных 10-валентной вакциной, было установлено, что уровень специфических АТ к отдельным КПС находился в более низком диапазоне значений (30 — 40 у. ед.), чем у вакцинированных Превенар-13.

Установлено, что после вакцинации Превенар -13 наиболее часто вырастал уровень IgG к КПС Pn-1, Pn-18C и значительно вырос уровень антител к Pn-23 (в 2 раза) что, вероятно, свидетельствует о более высокой иммуногенности этих КПС в составе Превенар-13. Наиболее слабым было

повышение уровня АТ к КПС Pn-3, 4, 6A, 6B, 7F, 9N, 9V, 14, 15B. Дети, вакцинированные 10 - валентной вакциной, имели уровни антител к 70% КПС (Pn 1, 3, 4, 6A, 6B, 7F, 9N, 9V, 14, 15B) достоверно ниже, чем вакцинированные Превенар-13. Следует отметить, что у вакцинированных 10-валентной вакциной значительно увеличились уровни антител только к двум КПС (Pn 19A и 7F).

При анализе сывороток (n=12) контрольной группы детей без пневмонии получены следующие результаты (табл. 10).

Таблица - 10.

Уровень IgG к отдельным капсульным полисахаридам *S.pneumoniae* и вакцинам Превенар-13 и Пневмоцил у вакцинированных и невакцинированных детей (у.е.)

	Контрольная группа	Основная группа		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
		Превенар 13	Пневмоцил			
Pn1	53,2±1,7	67,4±2,3	40,6±1,4	<0,001	<0,001	<0,001
Pn 3	54,9±1,8	41,3±1,4	33,2±1,1	<0,001	<0,001	<0,001
Pn 4	56,4±1,9	44,2±1,5	42,2±1,5	<0,001	<0,001	>0,05
Pn 5	60,5±2,0	53,9±1,8	46,7±1,6	<0,05	<0,001	<0,05
Pn 6A	41,8±1,4	41,4±1,3	33,2±1,1	>0,05	<0,001	<0,001
Pn 6B	46,9±1,6	41,7±1,5	40,2±1,3	<0,05	<0,01	>0,05
Pn 7F	41,7±1,4	38,8±1,3	42,4±1,4	>0,05	>0,05	<0,05
Pn 9N	43,7±1,5	35,1±1,2	37,1±1,2	<0,001	<0,01	>0,05
Pn 9V	49,8±1,7	47,0±1,6	49,9±1,7	>0,05	>0,05	>0,05
Pn 14	58,5±1,9	53,4±1,7	49,4±1,6	<0,05	<0,01	>0,05
Pn 15B	63,1±2,2	44,8±1,4	36,3±1,2	<0,001	<0,001	<0,001
Pn 18C	45,8±1,5	63,0±2,1	30,5±1,0	<0,001	<0,001	<0,001
Pn 19A	55,6±1,8	50,1±1,7	62,7±2,1	<0,05	<0,05	<0,001
Pn 19F	61,9±2,1	59,1±2,0	42,1±1,4	>0,05	<0,001	<0,001
Pn 23F	55,9±1,9	101,0±3,3	54,1±1,8	<0,001	>0,05	<0,001

В контрольной группе детей (не получавших вакцинацию) для Pn1 средний уровень АТ составил 53,2 у.е. (p <0,05) (табл.10). Однако средние значения для КПС Pn-3, Pn-14, Pn-7F, Pn-5, Pn-15B и Pn-19F у непривитых детей были выше в 1,3-1,5 раз. Для других КПС (Pn-6A, Pn-6B, Pn-9N, Pn-4, Pn-9V) разница была недостоверной. Помимо описанных был проведен анализ частоты повышения уровня антител к каждому КПС в поствакцинальном периоде.

Уровень специфических АТ у этих детей несколько превышал диапазон значений у лиц первых двух групп. Особенностью было то, что нижний предел значений уровня АТ для большинства КПС был более высоким и составлял около 40-60 у. е. Средние значения для всех КПС находились на уровне 41-63 у.е. Эти данные, на наш взгляд, указывают на то, что невакцинированные дети этой группы уже неоднократно встречались с пневмококковой инфекцией. Максимальное увеличение среднего уровня специфических IgG (1,7 раза) наблюдали только к КПС Pn-19F, а минимальное — к КПС Pn-9N. Следует отметить, что вакцина Prevenar-13 не содержит КПС Pn-9N, вероятно, поэтому нарастание уровня АТ к этому полисахариду не было отмечено у детей, получивших вакцину.

Таким образом, анализ этих же сывороток показал более высокий уровень IgG в поствакцинальный период к вакцине «Превенар – 13» в большей степени, чем к 10-валентной вакцине (в 1,3-2 раза). Регистрация IgG к серотипам *S.pneumoniae* в более высоких значений, при этом у вакцинированных спустя 5-6 лет связана с иммуномодулирующим эффектом Превенар-13, доказанным в ранее проведенных исследованиях

Основой лечения внебольничных пневмоний (ВП) является антимикробная терапия, которая остается ещё одной из до конца нерешённых вопросов пульмонологии. Для эффективной терапии идеальным является назначение антимикробного препарата, наиболее активного в отношении установленного возбудителя. Однако в подавляющем большинстве случаев микробиологическое исследование не проводится вообще, но даже при использовании разнообразных современных методов исследования установить этиологический диагноз можно только в половине случаев. При этом эпидемиологическая рубрика пневмоний (*внебольничная, внутрибольничная, внутриутробная*), введенная в педиатрическую практику в 2010 году, имеет четкую практическую направленность и позволяет эмпирически выбрать адекватную антибактериальную терапию сразу после установления диагноза.

В связи с основной целью нашего исследования нами проведен анализ антибактериальных препаратов, использованных для лечения больных с ВП в стационаре. Перечень антимикробных препаратов представлен в таблице 11.

Таблица 11

Перечень антимикробных препаратов, использованных в стационаре

Антимикробные препараты	Количество детей, получавших антимикробные препараты	
	абс.	%
Амоксициллин	1	1,17%
Азитромицин	1	1,17%
Цефтаза	17	14,5%

Цефоперазон	18	15,4%
Цефазолин	6	5,13%
Цефотаксим	9	7,7%
Цефтриаксон	52	44,4%
Цефтазидим	5	4,27%
Цефепим	5	4,27%
Цефураксим	1	0,85%
Тиоцеф	1	0,85%
Тазоцил	1	0,85%

Как видно из таблицы, большая часть детей получали цефалоспорины 3-4 поколения. Тяжесть состояния детей обуславливала назначение цефалоспоринов. Однако, анализ назначения антибактериальных препаратов показал, что цефалоспорины назначались в большинстве случаев и при неосложненном течении (табл. 12).

Таблица 12

Анализ назначения антибактериальных препаратов

Критерий	АБТ неосложненных ВП n=110		АБТ осложненных ВП n=7		P
	абс.	%	абс.	%	
Амоксициллин	1	0,91±0,91	-	-	>0,05
Азитромицин	1	0,91±0,91	-	-	>0,05
Цефалоспорины 1 поколения	6	5,5±2,2	-	-	>0,05
Цефалоспорины 3 поколения	97	88,2±3,1	6	85,7±14,3	>0,05
Цефалоспорины 4 поколения	5	4,5±2,0	1	14,3±14,3	>0,05

Эффективность антибактериальных препаратов оценивалась в двух группах пациентов – вакцинированных и невакцинированных против *S.pneumoniae* (табл. 13)

**Спектр антибиотиков, использованных для лечения ВП у
вакцинированных и невакцинированных детей**

Препарат	Число невакцинированных n=53		Число вакцинированных n=64		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Амоксициллин	-	-	-	-	-
Азитромицин	8	15,1±5,0	1	1,6±1,6	<0,05
Цефалоспорины 1 поколения	1	1,9±1,9	39	60,9±6,1	<0,001
Цефалоспорины 3 поколения	47	88,7±4,4	24	37,5±6,1	<0,001
Цефалоспорины 4 поколения	5	9,4±4,0	0	0	<0,05

Учитывая то, что сравнительно большее число детей имело тяжелое течение среди невакцинированных, им назначались преимущественно антибиотики III и IV поколений (цефтриаксон, цефоперазон, цефтазидим, цефепим).

В группе невакцинированных детей монотерапия одним курсом проведена у 49 (92,5%) детей, в 2 (3,8%) случаях больным требовалась смена препарата ввиду отсутствия положительной клинической динамики в первые 48-72 часа лечения, а в 7,5% случаях (4 больным) для выздоровления от пневмонии был необходим второй курс антибиотика. Цефалоспорины I поколения (цефазолин) был назначен 1 ребенку (1,9%). Цефалоспорины IV поколения – 5(9,4%).

Вакцинированным детям назначались антибиотики I-II поколений, однако часть этих детей -24 (37,5%) - получала антибиотики и III поколения. Согласно протокола лечения нетяжелых ВП использование в качестве стартового антибиотика цефалоспоринов I и II поколений у детей не рекомендуется.

В наших наблюдениях продолжительность курса антибактериальной терапии при неосложнённой ВП составила 7 - 10 суток. Однако сроки назначения антибиотиков зависели от тяжести, особенностей течения ВП, наличия осложнений.

Наименее применяемым препаратом из группы полусинтетических пенициллинов был амоксициллин, хотя он должен назначаться в качестве стартовой терапии детям, не получавшим антимикробную терапию на догоспитальном этапе с учётом широкого спектра действия против наиболее вероятных возбудителей ВП и сохраняющейся устойчивостью к большинству – β-лактомаз.

Анализ результатов лечения при назначении цефазолина показал неэффективность монотерапии цефазолином у невакцинированных

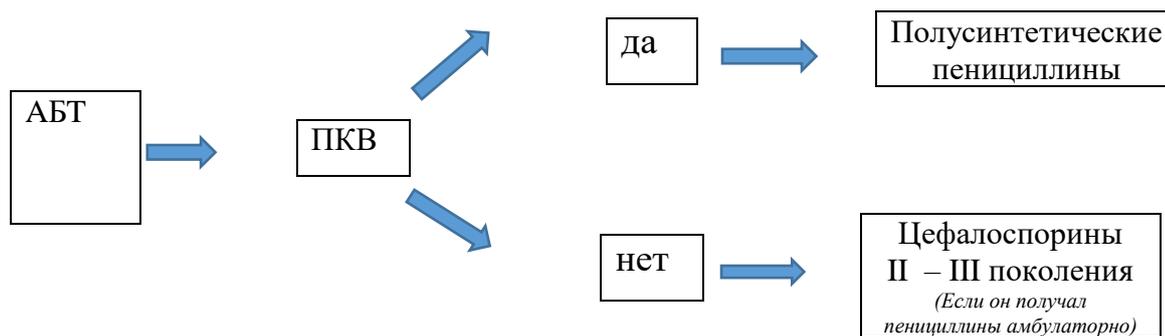
пациентов. В связи с отсутствием положительной динамики бронхолёгочного процесса, с целью расширения спектра действия цефазолина, был назначен дополнительно второй антибиотик и проведена терапия двумя препаратами.

Причины низкой эффективности цефалоспоринов I поколения, и в частности цефазолина, связаны, прежде всего, с фармакологическими особенностями этой группы препаратов:

- узким спектром действия на грамположительные кокки;
- невысокой активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий;
- клинически незначимой активностью в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, имеющих существенное значение в этиологии современных бронхолёгочных заболеваний;
- природной резистентностью цефалоспоринов I поколения к пневмококкам.

У невакцинированных детей второй курс антимикробной терапии проводился макролидом. В группе вакцинированных в качестве стартового лечения макролиды применялись не часто, только у 1 (1,6%) пациента при наличии аллергических заболеваний у ребёнка. Препаратом выбора был азитромицин. В то же время дети, не привитые в полной мере, у которых выявлена значительная устойчивость инвазивных штаммов пневмококков к пенициллину в регионе, а также поступившие в стационар после приема полусинтетических пенициллинов в амбулаторных условиях, и их неэффективности, предложена начальная эмпирическая терапия парентеральными цефалоспоридами II-III поколения, а также комбинированная терапия цефалоспоридами III поколения с макролидами в лечении внебольничной пневмонии у детей (схема – 1).

1-схема



ВЫВОДЫ

1. Наиболее частой клинико-морфологической формой пневмонии является очаговая (58,1%) и сегментарная (28,2%) бронхопневмония, значительно меньшее количество детей переносит очагово-сливные поражения легких (9,4%). Очагово-сливная пневмония в 12 раз чаще отмечается у невакцинированных против пневмококка детей. Клинически эти

формы пневмонии характеризуются среднетяжёлым и тяжёлым течением, поражением преимущественно нижних долей и правосторонней локализацией. Невакцинированный контингент детей имеют более тяжелое течение и более длительный срок выздоровления.

2. Вакцинация 10 валентной пневмококковыми вакцинами хотя и защищает большую часть привитых детей, но в случае инвазивного заболевания у части из них снижается уровень специфических АТ к капсульным полисахаридам Pn 1, 3, 5, 6A, 13, 15B, 18, входящим в состав вакцин.

3. При лечении ВП у детей, особенно в регионе Южного Приаралья, необходимо устранять сопутствующие заболевания (диатезы, БЭН, рахит, паразитозы) приводящие к осложнениям заболевания, начиная с первичного звено (препараты железа, витамины D, профилактика, противогельминтные средства) и с учетом пневмококкового прививочного статуса при назначении антибиотикотерапии. Учитывая более тяжелое течение пневмонии у непривитых детей, получавших в амбулаторном звене неэффективное лечение полусинтетическими пенициллинами, следует назначать первоначальную антибактериальную терапию антибиотиками резервного ряда антибиотиков (цефалоспорины II-III поколения).

4. При анализе антибактериальной терапии, проведенной в условиях стационара, можно отметить достаточную эффективность цефалоспоринов II-III поколений, а также комбинированной терапии цефалоспоринов III поколения с макролидами в лечении внебольничной пневмонии у невакцинированных против пневмококка детей.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01 ON AWARD
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

MADRAKHIMOV POLVON MASHARIBOVICH

**MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF COMMUNITY-
ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN VACCINATED AND
UNVACCINATED WITH PNEUMOCOCCAL INFECTION IN THE
SOUTH ARAL REGION**

14.00.09 – Pediatrics

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

TASHKENT – 2024

The theme of the doctoral (PhD) dissertation on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Ministry of Higher Education, science, and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No B2022.4.PhD/Tib1519.

The dissertation has been prepared at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the doctoral (PhD) dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of “ZiyonNet” Informational and Educational Portal at www.ziyonet.uz.

Scientific supervisor: **Karimdjanov Ilkhamdjan Asomovich,**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Aliyev Axmadjan Lutfillayevich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Rustamov Mardonqul Rustamovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Republican Specialized Scientific Practice Medical Center of Pediatrics**

The defence of the doctoral dissertation will be held on “___” _____ 2024, at ___ at the meeting of the Scientific Council No.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 (PhD) 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 “___” _____ 2024.
(Registry record No. _____ dated “___” _____ 2024)

A.V. Alimov

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

T.A. Nabiev

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

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 is to improve modern approaches to the treatment of community-acquired pneumonia in children vaccinated and unvaccinated against pneumococcal infection.

The object of the research were 117 children with CAP, of which 53 children did not receive vaccination against pneumococcal infection and 64 children vaccinated against pneumococcus.

The scientific novelty of the research is as follows:

it has been proven that in children, as a result of a clinical and morphological study of the clinical course of pneumonia in 54.7% of children vaccinated against pneumococcal infection and in 45.3% of unvaccinated children, 51.8% ($p < 0.001$) of out-of-hospital pneumonia were focal and 28.2% ($p > 0.05$) segmental forms were identified, the severity of the disease directly depends on the vaccination status of the child, confirmed immunologically (Pn > 35 y.u.) with high seroconversion;

it has been proven that vaccination with a 10-valent pneumococcal vaccine protects children from pneumococcal infection, but in cases where immunized children had an invasive disease agent, the effectiveness of the 10-valent vaccine was 62.8%, which is effective against many pneumococcal serotypes, including those in the vaccine (Pn - 1, 3, 5, 6A, 13, 15B, 18) is confirmed by a low level of specific antibodies (Pn < 35 y.u.);

it has been proven that in 86.8% of children not vaccinated against pneumococcal infection, the clinical course of the disease was more than 3 days with febrile temperature, dry cough, severe respiratory failure grade II, in 51.8% of children - focal and in 28.2% - rapid course. development of segmental forms of pneumonia, this condition is a reserve one (cephalosporins of II – III generations), which is confirmed by the need to use antibacterial drugs in complex treatment measures.

it has been proven that the Pn-9N pneumococcal strains, based on serological studies (Prevenar-13 (IgG – 35.1 ± 1.2 ($p > 0.05$)), Pneumocil-10 (IgG – 37.1 ± 1.2 ($p > 0.05$))) are widespread in the Southern Aral Sea region, which confirms the need to use third-generation cephalosporins in effective outpatient and inpatient antibacterial treatment of this type of pneumococcal infection.

Implementation of research results.

Based on the obtained scientific results on increasing the effectiveness of early diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children who received and did not receive PV:

the first scientific novelty: it has been proven that the severity of the course of VP is determined by the vaccination status of the child. Unvaccinated children have a more severe course compared to vaccinated ones. The scientific results of the dissertation research on diagnostics, clinical, laboratory and immunological features of CAP in children vaccinated and unvaccinated with PV, as well as optimization of treatment were put into practice by order No. 41 dated 02/13/2024 of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, by order No. 4 - I dated 02/06/2024 of the clinic of the Urgench branch of TMA and by order No.

251-12-180-TB / 2024 dated 02/08/2024 of the Urgench City Medical Association (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 05/40 dated August 26, 2024). **Social efficiency of scientific novelty:** the proposed criteria for the severity of CP in children make it possible to determine the risk group of children at the preclinical stage, which will help prevent the development of complications. **Economic efficiency of scientific novelty:** the cost-effectiveness of the duration of treatment of uncomplicated (vaccinated with PCV) children with CP is as follows: 26 patients admitted to the clinic who did not receive PCV cost 29302000 soums (on average 161000 soums per day per 1 patient in the somatic department of the clinic), and in complicated cases - treatment in the somatic and intensive care departments (800000 soums per day, intensive care (3±1 bed day)) 41860000 soums 69333000 soums. In the case of a patient who received PCV and was treated in the hospital with CP, the total cost was 20,930,000 soums, given that the disease was mild and uncomplicated (5±0.32 days). The average cost-effectiveness ranges from 8372000 soums to 48403000 soums. **Conclusion:** the introduction of severity criteria in children with CP made it possible to identify a risk group at the preclinical stage and save budget funds from 322000 to 1862000 sum per patient.

second scientific novelty: It has been proven that vaccination with 10-valent pneumococcal vaccines protects the majority of vaccinated children, but in the case of invasive disease, their level of specific antibodies to many of the CPS included in the vaccines decreases; by order No. 41 dated 13.02.2024 of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, by order No. 4 - I dated 06.02.2024 of the clinic of the Urgench branch of TMA and by order No. 251-12-180-TB / 2024 dated 08.02.2024 of the Urgench City Medical Association (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 05/40 dated August 26, 2024). **The social effectiveness of scientific novelty:** determination of the serotype spectrum of pneumococcus, as well as the study of the immune response to the pneumococcal vaccine improves the diagnosis of CAP, which contributes to the effectiveness of treatment of children with CAP. **The economic efficiency of scientific innovation:** Studying the immune response to various vaccines and identifying the most pathogenic strains will help introduce effective pneumococcal vaccines, which have been proven to halve the incidence of community-acquired pneumonia. Also, due to the reduction in complications of the disease, the length of the patient's stay in the hospital was reduced from 7±1 days to 5±1 days, and the cost of hospital stay was calculated from approximately 161000 soums. **Conclusion:** Identification of the most common strains of the pathogen in children vaccinated with effective pneumococcal vaccines made it possible to save 161000 sum of budgetary and extra-budgetary funds per day per patient for inpatient treatment and for hospitalization and treatment of patients due to a reduction in complications and severity of CAP.

third scientific novelty: children not vaccinated against pneumococcus have a more severe course of CAP, which required the appointment of reserve antibiotics for their treatment; by order No. 41 of 02/13/2024 of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, by order No. 4 - I of 02/06/2024 to the clinic of

the Urgench branch of TMA and by order No. 251-12-180-TB / 2024 of 02/08/2024 to the practice of the Urgench City Medical Association (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 05/40 of August 26, 2024). ***The social effectiveness of scientific novelty:*** vaccination against pneumococcus contributes to an uncomplicated course of CAP and, accordingly, the use of first-line antibiotics. ***Economic efficiency of scientific novelty:*** Community-acquired pneumonia in children vaccinated against pneumococcal infection has a simple course of treatment, which reduces the duration of hospitalization of the patient from 7 to 5 days, the cost of hospital stay is reduced by approximately 161000 soums, for the treatment of 10 patients, 3220000 soums were saved due to a reduction in the duration of hospitalization by 2 days. ***Conclusion:*** the use of new methods of inpatient treatment of pneumonia in children vaccinated against pneumococcal infection, the use of first-line antibiotics that require low treatment costs, uncomplicated passage, as well as the costs of hospitalization and treatment of 1 patient 161,000 budgetary and extra-budgetary funds per day allowed saving in sums. Improved treatment of children with community-acquired pneumonia reduced relapses and complications by 1.8 times.

fourth scientific novelty: based on serological studies, it was established that strains of pneumococci Pn-9N (Prevenar - 13 (IgG - 35.1 ± 1.2 ($p > 0.05$))), Pneumocil - 10 (IgG - 37.1 ± 1.2 ($p > 0.05$))) are widespread in the Southern Aral Sea region, the use of third-generation cefolsoporins in effective outpatient and inpatient antibacterial therapy of pneumococcal infections of this type has proven its necessity; by order No. 41 of 02/13/2024 of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, by order No. 4 - I of 02/06/2024 to the clinic of the Urgench branch of TMA and by order No. 251-12-180-TB / 2024 of 02/08/2024 to the practice of the Urgench City Medical Association (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 05/40 of August 26, 2024). ***Social effectiveness of the scientific novelty:*** immunological determination of the spectrum of the most invasive strains of pneumococcus and analysis of the immune response to the pneumococcal vaccine will improve the diagnosis and treatment of pneumonia outside the hospital, which will increase the effectiveness of treatment of children with pneumonia. ***Economic efficiency of the scientific novelty:*** Based on the results of the analysis of antibacterial therapy used in hospital settings for the diagnosis and treatment of patients with pneumococcal infection, regardless of the type of pneumococcal vaccine administered, in the treatment with third-generation cephalosporins (cefotaxime - 50 mg/kg/day) in 11 patients, the effectiveness of various groups of antibiotics (aminopenicillins, second-generation cephalosporins) was established. This allowed saving 1,771,000 soums for 11 patients by reducing the patient's hospital stay to 5 days, saving 161,000 soums and reducing the hospital stay by 1 day. ***Conclusion:*** Treatment of community-acquired pneumonia in children vaccinated against pneumococcal infection with third-generation cephalosporins in hospital settings without complications allowed saving 161,000 sum of budgetary and extra-budgetary funds per day per patient.

Approbation of research results . The results of this study were presented and reported at 2 international and 1 Republican scientific and practical conference.

Publication of research results. A total of 7 scientific works have been published on the topic of the dissertation, of which 5 are journal articles in scientific publishing houses recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of dissertations for the degree of Doctor of Philosophy (PhD), including 3 in republican and 2 articles in foreign magazines.

Structure and scope of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, conclusions, practical recommendations and a list of references. The main text of the dissertation is presented on 100 pages of computer text.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Мадрахимов П.М., Каримджанов И.А., Шомансурова Э.А., “Пневмококк инфекциясига қарши эмланган ва эмланмаган эрта ёшли болаларда пневмония касаллигини даволашга замонавий ёндашувлар.” // Педиатрия журнали 1/2023й. 333-343 бетлар. // (14.00.00.-№16)
2. Мадрахимов П.М., Каримджанов И.А. “Болаларда шифохонадан ташқари пневмониянинг диагностикаси ва даволаш (адабиёт шарҳи)” // Биомедицина ва амалиёт журнали. // №3 2022й. 279-285-стр. (14.00.00.- №24)
3. Мадрахимов П.М., Латипова Ш.А. “Характеристика иммунологических сдвигов при внебольничной пневмонии у часто болеющих детей.” // Молодой учёный №5(243)/2019г. г.Казан. // (14.00.00.- №84)
4. И.А.Каримджанов, Е.А.Шамансурова, М.П.Костинов, П.М.Мадрахимов “Специфический иммунный ответ на вакцинацию различными видами пневмококковых вакцин у детей.” //Евразийский Вестник Педиатрии// 2(17) 2023 54-60 стр. (14.00.00.- ОАК 31.10.2019г. 270/8. №2 приказ.)
5. П.М.Мадрахимов, И.А.Каримджанов, Е.А.Шамансурова, М.П.Костинов “Оценка иммунологической эффективности пневмококковых вакцин у детей в Узбекистане” //Медицинские новости// 10(349)2023 44-47 (14.00.00- №82)
6. Мадрахимов П.М., Каримджанов И.А. “Жанубий Оролбўйи минтақасида пневмококк инфекциясига қарши эмланган ва эмланмаган эрта ёшли болаларда пневмококк инфекциясига қарши вакциналар самарадорлигини таққослаш.” //Услубий тавсиянома // Урганч ш. 30.01.2024й. № 161. 22 - бет.

II бўлим (II часть; part II)

1. Мадрахимов П.М., Абдусагатова Ш.Ш. “Особенности клинической характеристики пневмококковой пневмонии у привитых детей раннего возраста.” // Здоровый дети- будущее стране. Т.7 №1/2018г. г. Санкт-Петербург.//
2. Мадрахимов П.М., Киличева Т.А. «Влияние естественное вскармливания на снижение показателей заболеваемости.» //Тиббиётнинг олий укув юртларида илмий инновацион ғоялар, муаммо ва истикболлари. // Талабалар, ёш олимларнинг XXV илмий-назарий анжумани материаллари 2019 йил 7 ноябр//
3. Мадрахимов П.М., Каримджанов И.А. “Особенности клинического течения внебольничной пневмонии у детей получавших вакцинацию

- вакциной превенар 13.” // Актуальные проблемы фармакологии и фармакотерапии // г.Урганч. 2021 йил 17 ноябрь 243-стр.
4. Каримджанов И.А., Исраилова Н.А., Мадрахимов П.М., Газиева А.С., Тогаев М.Қ. “Болаларда ўткир пневмонияни асоратларини башоратлаш.” //16.03.2023й. №DGU 23375
 5. Каримджанов И.А., Шомансурова Э.А., Мадрахимов П.М. “Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций.” // II конгресс детских врачей РУз с международным участием “Актуальные вопросы практической педиатрии” г. Ташкент 24-25 май 2024 г. стр. – 61-63
 6. Шомансурова Э.А., Каримджанов И.А., Мадрахимов П.М. “Оценка иммунологической эффективности вакцинации пневмококковой вакциной детей в Узбекистане.” // II конгресс детских врачей РУз с международным участием “Актуальные вопросы практической педиатрии” г. Ташкент 24-25 май 2024 г. стр. – 234-236.

Автореферат « _____ » журналі
тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 39/24.

Гувоҳнома № 851684.
«Тирограф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.