

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

МУРТАЗАЕВА ЗИЁДАХОН БАДРИТДИНОВНА

**МЕНИНГОКОКК ИНФЕКЦИЯСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ КЛИНИК-
ЭПИДЕМИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.10 – Юқумли касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Муртазаева Зиёдахон Бадритдиновна

Менингококк инфекциясининг замонавий

клиник-эпидемиологик хусусиятлари..... 3

Муртазаева Зиёдахон Бадритдиновна

Клинико-эпидемиологические особенности

менингококковой инфекции на современном этапе 29

Murtazayeva Ziyodakhon Badritdinovna

Clinical and epidemiological features of

meningococcal infection at the present stage..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 60

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

МУРТАЗАЕВА ЗИЁДАХОН БАДРИТДИНОВНА

**МЕНИНГОКОКК ИНФЕКЦИЯСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ КЛИНИК-
ЭПИДЕМИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.10 – Юқумли касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Олий таълим, фан ва инновациялар хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.3.PhD/Tib1420 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифанинг (www.tma.uz) ҳамда «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Таджиева Нигора Убайдуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Арипов Орифжон Абдумаликович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Касимова Рано Иброхимовна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги Илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмazor тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмazor тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14.

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

Л. Н. Тўйчиев

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

Х. Ю. Ахмедова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Г.А. Ибадова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда етакчи илмий тадқиқот марказларининг маълумотларига кўра, ҳозирги даврда менингококк инфекциясининг (МИ) долзарблиги унинг тўсатдан юзага келиши, оғир кечиши ва ҳамон салбий оқибатлар ҳамда ўлим хавфи юқори бўлган юқумли касаллик эканлиги билан боғлиқдир. ЖССТ экспертларининг маълумотларига кўра, «...МИ билан касалланишнинг кейинги ўсиши 2025 йилдан бошланиши башорат қилинган...»¹ ва бу эпидемик жараённинг касалланишнинг ҳар 8-30 йилда кўтарилиши билан намоён бўлувчи даврийлигига боғлиқдир. Бунда МИ эпидемик жараёни даврий фаоллашувларининг негизда кўзгатувчининг симптомсиз ташувчанлик кўринишида кенг тарқалганлиги, инфекциянинг ҳаво-томчи йўли билан юқиши, кўзгатувчи серогуруҳларининг турли-туманлиги ва миграцион оқимлар ётгани ҳолда, бундай вазият ЖССТ талабларига биноан МИ специфик профилактикаси бўйича муаммоларни кечиктирмай ҳал қилинишини касб этади.

Жаҳонда қатор илмий марказларда МИ турли шаклларининг клиник ва эпидемиологик хусусиятларини аниқлашга қаратилган бир қатор тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, менингококк инфекциясининг эпидемиологик хусусиятлари ва клиник кўринишларини, уларнинг менингококк серогуруҳларига боғлиқлигини, менингококкларнинг вирулентлиги ва иммуногенлигини асослаш, *N. meningitidis* турли серогуруҳлари келтириб чиқарган менингококк инфекциясининг тарқоқ шаклларини ривожланишини асослаш, МИ патогенетик хусусиятларини, менингококк серогуруҳига боғлиқ равишда клиник-лаборатор фарқларини, нохуш оқибатларининг юзага келишини асослаш, менингококкни генетик ва фенотипик хусусиятларини клиник ва лаборатор белгилари билан ўзаро боғлиқлигини ҳамда МИга қарши вакциналарнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини аниқлаш бўйича тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича кенг қамровли тадбирлар амалга оширилмоқда, жумладан, юқумли ва юқумли бўлмаган касалликларнинг олдини олишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»² вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни муваффақиятли ҳал этиш аҳоли орасида турли юқумли касалликларни ташхислаш ва даволаш жараёнида замонавий технологияларни қўллаш, тиббий хизмат сифатини янги босқичга кўтариш орқали касалликлар

¹ <https://www.who.int/news/item/07-02-2022-executive-board-reviews-progress-in-the-implementation-of-the-global-road-map-on-defeating-meningitis-by-2030>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармони

оқибатида юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2022 йил 29 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамини аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга боғлиқлиги. Тадқиқот республикада фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишлар VI «Медицина и фармакология» йўналишига мос равишда амалга оширилган.

Муаммонининг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги даврда менингококк инфекциясининг тарқоқ шакллари (МИТШ) кенг тарқалганлиги, клиник кўринишларнинг турли-туманлиги, септик шок туфайли 80% гача юқори леталликка эгаллиги ва касалликдан сўнг ногиронликнинг ривожланиши сабабли энг долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда [Маркова К.В., Скрипченко Е.Ю., 2021]. Тадқиқотлар натижаларига кўра, *N.meningitidis* штамmlарига турлар аро ва тур ичидаги горизонтал генетик алмашинув сабабли узлуксиз ўзгарувчанлик хос бўлиб, бу *N.meningitidis* нинг турли хил клиник кўринишлар ва оқибатларни юзага келтирадиган янги вирулент ва/ёки эпидемик хавфли клонларнинг пайдо бўлишига имконият яратади [Глазкова, С.Э., 2011; Fitzgerald, D., 2019]. Адабиётларга кўра, 90% дан ортиқ ҳолатларда одамда МИТШни А, В, С, W, Y, X серогуруҳларга мансуб бўлган менингококклар келтириб чиқаради [Ртищев, А.Ю. ва б.қ., 2017; Скрипченко Е.Ю. ва б.қ., 2015; Halperin, S.A., 2012; J. Lucidarme, D.M. Hill, H.V. Bratcher et al.; 2015]. Шунингдек, мультилокус секвенирлаш-типини аниқлаш (МЛСТ) усули орқали *N.meningitidis* штамmlарини антиген ва генетик хусусиятларига қараб сиквенс-турлари ва клонал комплексларга бирлаштириш мумкинлиги аниқланган. Адабиётларга кўра ss11 клонал комплексли *N.meningitidis* гиперинвазив хусусиятга эга бўлиб, улар учун касалланиш ва ўлим кўрсаткичларининг юқори бўлиши ҳамда кўзгалиш ва эпидемиялар келтириб чиқариш қобилияти хос. Ҳозирги кунга келиб, ss11 га мансуб менингококклар С (*NmC*), *NmW*, камроқ *NmB* ёки *NmY* серогуруҳдаги *N.meningitidis* ларни экспрессиялаши мумкинлиги аниқланган [P. Křizová, M. Honskus, Z. Okonji et al., 2015; M.J. Whaley, S.J. Joseph, A.C. Retchless et al., 2018].

Ўзбекистонда миграцион жараёнларнинг тезлиги ва МИ кенг тарқалганлигини ҳисобга олган ҳолда МИ янги кўзғалиш ўчоқларининг пайдо бўлиш хавфи юзага келиб турмоқда. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У. ва б.қ., таҳлилларига кўра, охириги йилларда МИ атипик кечиш ҳолатлари учраб туриши тўғрисида маълумотлар пайдо бўлмоқда. МИ тарқоқ шакллариининг клиник хилма-хиллиги, касалликнинг дастлабки соатларида ўзига хос белгиларининг йўқлиги эрта ташҳисотни қийинлаштиради ва бу бир қатор ҳолларда шифохонага кеч мурожаат қилиш, асоратларнинг юзага чиқиши ва жонлантириш чораларининг самарасизлигига сабаб бўлади. Аммо касалликнинг ўткир ва баъзан яшин тезлигида кечишига қарамай кўпинча МИ замонавий клиник-эпидемиологик хусусиятларини билиш инфекцияни ўз вақтида ташҳислаш, шошилини чораларни тўғри тайинлаш ва шу орқали нохуш оқибатлар хавфини камайтиришга имкон беради [Ходжаев Ш.Х., Соколова И.А., 1978; Касимова Р.И., Мусабаев Э.И., 2002; Даминов Т.А. ва ҳаммуал., 2020]. Муаллифларнинг маълумотларига кўра, охириги йилларда *N.meningitidis* нинг айрим серогуруҳлари келтириб чиқарадиган МИТШда ўзига хос бўлган клиник белгилар билан кечиши ўрганилган. *N.meningitidis*W135 келтириб чиқарган касалликлар учун паренхиматоз аъзоларнинг микроциркулятор тизимидаги қон томирлар деворларининг экссудатив-некротик ўзгаришларини ўзига хослиги ҳамда некротик ва йирингли-некротик яллиғланиш ўчоқларининг шаклланишини устун бўлиши, айна вақтда бошқа серогуруҳлар келтириб чиқарган касалликларда эса, геморрагик яллиғланиш устунлик қилиши тавсифланган (Даминов Т.А. ва ҳаммуал., 2020).

Шунингдек, МИ қўшилган (комбинацияланган) шакллари билан касалланиб ўтган реконвалесцентларда ногиронликка олиб келувчи оғир резидуал оқибатлар: нейросенсор гаранглик ва резидуал энцефалопатия ривожланиши мумкинлиги қайд этилган.

МИ бўйича маълумотлар етарли бўлмагани, мазкур муаммо бўйича тадқиқотларни давом эттириш зарурлигини кўрсатмоқда. Шу сабабли МИ эрта ташҳисоти, эпидемик хусусиятларини, кўзгатувчининг табиатини аниқлаш, касалликни олдини олиш ва даволашнинг самарали чоратadbирларини ишлаб чиқиш замонавий инфектологиянинг долзарб муаммоларидан биридир.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Илмий тадқиқот Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази Антимикроб резистентлик марказининг «Микробларга қарши препаратларга чидамликни эпидемиологик назорати учун стандарт ташҳисотни қўлланилишининг асосланганлиги» номли амалий лойиҳа доирасида бажарилган (2019-2021 йй).

Тадқиқотнинг мақсади менингококк инфекциясининг замонавий клиник-эпидемиологик хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

менингококк инфекцияси билан касалланишни эпидемиологик жихатларини аниқлаш;

менингококк инфекцияси тарқалган шаклларини клиник-лаборатор хусусиятларини *N.meningitidis* серогуруҳларга кўра аниқлаш;

менингококк инфекцияси тарқалган шаклларида қон ва ликвордан бактериологик усулда *N.meningitidis* ажратиб олишда икки фазали муҳитларнинг ўрнини асослаш;

беморлардан ажратилган *N.meningitidis* серогуруҳига боғлиқ равишда, менингококк инфекциясининг клиник-лаборатор хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда менингококк инфекциясини тарқалган шаклини эрта ташҳисотининг алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2018-2020 йилларда 1-сон Тошкент шаҳар юқумли клиник шифохонасининг жонлантириш ва интенсив терапия бўлимига «менингококк инфекция» ташҳиси билан ётқизилган 118 нафар беморнинг клиник-лаборатор ва эпидемиологик маълумотлари олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қон, ликвор, ҳалқум-димокдан олинган суртма, қон ва ликвордан ажратиб олинган 118 та *N.meningitidis* штамлари.

Тадқиқотнинг усуллари. Белгиланган вазифаларни бажариш учун эпидемиологик (ретроспектив ва оператив таҳлил), клиник ва лаборатор текширув усуллари, бактериологик (баканализатор, икки фазали озуқа муҳитларида гемокультурадан ажратиб олинган микроорганизмларни Е-тест усулда микробларга қарши сезувчанлигини аниқлаш), патогенларни серогуруҳга мансублигини аниқлаш (латекс агглютинация реакцияси) ва статистик (Студент мезони ва P-value ҳисоблаш) тадқиқот усуллари қўлланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

1 ёшгача бўлган болаларнинг менингококк инфекцияси билан касалланишнинг ортиши ҳудудларда касалланиш даражасини ошишига салбий прогностик мезон бўлиб ҳисобланиши исботланган;

NmA серогуруҳи 97,4% ($p>0,001$) ҳолатларда ажратиб олиниб, менингококк инфекциясининг ўрта оғир, оғир ва ўта оғир шаклларида бир хил учраши исботланган;

менингококк инфекциясининг тарқоқ шакли билан касалланган беморларнинг 94,1% да касаллик асоратлар билан кечиши, 6,8% ҳолатда ўлим ҳолати *NmW*, *NmA*, *NmC* серогуруҳлар сабабли юзага келиши асосланган;

беморлардан ажратиб олинган *N.meningitidis* нинг фторхинолон (31%), макролид (81%) антибиотиклар гуруҳларига ва триметоприм/сульфаметоксазолга (64%) юқори чидамли эканлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

МИТШ оқибатлари менингококкнинг серогуруҳига боғлиқ ҳолда таҳлилида *NmA* келтириб чиқарган МИ тўлиқ соғайиш билан яқунланганлиги (72,1±0,80%), *NmA*, *NmC* келтириб чиқарган МИ нотўлиқ соғайиш билан (20,7±0,43%), *NmA*, *NmC*, *NmW135* келтириб чиқарган МИ леталлик билан (7,2±0,25%) яқунланганлиги асосланган;

менингококк инфекциясининг 2024 йилда (тахминан 31 ҳолат), 2037 йилда (тахминан 29 ҳолат), 2042 йилда (тахминан 25 ҳолат) ва 2054 йилдан 2057 йилгача тахминан 21 ҳолатдан 52 ҳолатгача касалликни кўтарилиши исботланган;

N.meningitidis серогуруҳларининг аниқланиши ва менингококк инфекциясининг эпидемик кўтарилишини башоратлаш, зарарланиш хавфи эҳтимоли мавжуд бўлган аҳоли гуруҳларига МИГа қарши поливалент конъюгацияланган вакциналар ёки *NmA* серогуруҳини сақловчи вакциналарни қўллашни тавсия қилинган;

бактериологик анализаторида инкубация қилиш, икки фазали муҳитларни қўллаш қисқа муддатда *N.meningitidis* културасини ажратиб олиш имконини яратди, бактериологик усулнинг самарадорлигини оширди ҳамда таҳлил натижаларини етказиб бериш муддатини қисқартириб, ўз вақтида антибактериал даволашни тайинлаш билан бирга касалликнинг салбий оқибатларини камайтирган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги диссертацияда услубий жиҳатдан тўғри назарий ёндашувлар ва усуллардан фойдаланилганлиги, беморларнинг етарли сони, қўлланилган бактериологик, серологик, статистик таҳлил усуллари, олинган маълумотларга дастурий ёндашув асосида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот давомида олинган тадқиқот натижаларнинг ваколатли тузилмалари томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти этиотроп терапияни танлаш мақсадида менингококк инфекциясининг кўзгатувчисини ажратиб олиш ва *Nm* серогуруҳини аниқлаш орқали эрта ташхисотнинг имконини яратиши, *N.meningitidis* антибиотикларга резистент штамmlарини пайдо бўлишини ҳамда *N.meningitidis* серогуруҳининг мониторингини амалга ошириш имкони яратилаганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти МИнинг бактериологик усулда кўзгатувчисинини қон ва ликвордан ажратиш мақсадида автоматик анализаторида инкубация қилиш учун икки фазали муҳитларни қўллаш қисқа муддатда *N.meningitidis* културасини эрта аниқлаш, бактериологик усулнинг самарадорлигини оширгани ҳамда таҳлил натижаларини етказиб бериш муддатини қисқартириб, ўз вақтида рационал антибактериал даволашни тайинлаш билан бирга касалликнинг летал оқибатларини камайтиришга ёрдам бергани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/61-сонли йиғилиш баённомасига асосан:

биринчи илмий янгилик: 1 ёшгача бўлган болаларнинг менингококк инфекцияси билан касалланишнинг ортиши ҳудудларда касалланиш даражасини ошишига салбий прогностик мезон бўлиб ҳисобланиши исботланганлиги бўйича таклифлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни

сақлаш вазирлигининг 2022 йил 14 декабр 8н-р/1496-сон билан тасдиқланган «Менингококк инфекциясининг ташхисот алгоритми» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур тавсиянома Андижон вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 22.12.2022 йилдаги 464-сон ва Самарқанд вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 22.02.2023 йилдаги 4-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/61-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* менингококк инфекциясини эрта аниқлаш касалликнинг болалар ва катталар орасида ўз вақтида касалликни даволаш, оғир асоратлар ва ўлим ҳолатларини олдин олиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* менингококк инфекциясини эрта ташхислаш, эпидемиологик назоратни олиб бориш хисобига самарали вакциналардан фойдаланиш касалликнинг кескин камайиши, спорадик ҳолатларни олдини олиш ҳамда касалликдан кейинги ривожланадиган ўлим ва ногиронликга сарфланадиган бюджет маблағларини иқтисод қилишга имкон яратади;

иккинчи илмий янгилик: *NmA* серогуруҳи 97,4% ($p > 0,001$) ҳолатларда ажратиб олиниб, менингококк инфекциясининг ўрта оғир, оғир ва ўта оғир шаклларида бир хил учраши исботланганлиги бўйича таклифлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 14 декабр 8н-р/1496-сон билан тасдиқланган «Менингококк инфекциясининг ташхисот алгоритми» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур тавсиянома Андижон вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 22.12.2022 йилдаги 464-сон ва Самарқанд вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 22.02.2023 йилдаги 4-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/61-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* менингококк инфекциясининг қўзғатувчиси *N.meningitidis*нинг серогуруҳларини аниқлаш республикада касалликнинг олдини олиш учун махсус вакциналарни танлаш ва вакцинопрофилактика тадбирларини тўғри асосланган ҳолда ташкил этишга имкон беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* менингококк инфекциясини катталар ва болалар орасида махсус вакциналар ёрдамида олдини олишни амалга ошириш касалликнинг кескин камайиши, спорадик ҳолатларни олдини олиш ҳамда касалликдан кейинги ривожланадиган ўлим ва ногиронликга сарфланадиган бюджет маблағларини иқтисод қилишга имкон яратади;

учинчи илмий янгилик: менингококк инфекциясининг тарқоқ шакли билан касалланган беморларнинг 94,1% да касаллик асоратлар билан кечиши, 6,8% ҳолатда ўлим ҳолати *NmW*, *NmA*, *NmC* серогуруҳлар сабабли юзага келиши асосланганлиги бўйича таклифлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 14 декабр 8н-р/1496-сон билан тасдиқланган «Менингококк инфекциясининг ташхисот алгоритми» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур тавсиянома Андижон вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 22.12.2022 йилдаги 464-сон ва Самарқанд вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 22.02.2023 йилдаги

4-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/61-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* менингококк инфекциясининг эрта аниқлашда, касаллик қўзғатувчисини бактериологик усулда аниқлаш, антимикроб воситаларга сезувчанликни аниқлаш касалликни болалар ва катталар орасида ўз вақтида этиотроп давосини амалга ошириш, оғир асоратлар ва ўлим ҳолатларини олдин олиш ҳамда касалликни олдини олиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* менингококк инфекциясини эрта ташхислаш, эпидемиологик назоратни олиб бориш хисобига самарали вакциналардан фойдаланиш касалликнинг кескин камайиши, спорадик ҳолатларни олдини олиш ҳамда касалликдан кейинги ривожланадиган ўлим ва ногиронликга сарфланадиган бюджет маблағларини иқтисод қилишга имкон яратади;

тўртинчи илмий янгилик: беморлардан ажратиб олинган *N.meningitidis* нинг фторхинолон (31%), макролид (81%) антибиотиклар гуруҳларига ва триметоприм/сульфаметоксазолга (64%) юқори чидамли эканлигининг асосланганлиги бўйича таклифлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 14 декабр 8н-р/1496-сон билан тасдиқланган «Менингококк инфекциясининг ташхисот алгоритми» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур тавсиянома Андижон вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 22.12.2022 йилдаги 464-сон ва Самарқанд вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 22.02.2023 йилдаги 4-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/61-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* менингококк инфекциясини қўзғатувчисини эрта аниқлаш, *N.meningitidis* штамmlарини антимикроб дори воситаларига сезгирлигини текшириш, беморларни даволашда эмпирик антибиотикотерапияни тоғри танлаш, қўзғатувчига нисбатан чидамлилик ривожланишини олдини олиш, оғир асоратлар ва ўлим ҳолатларини камайтириш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* менингококк инфекциясини даволашда беморлардан ажратилган *N.meningitidis* штамmlарига аниқланган сезгирлиги юқори бўлган антимикроб дори воситаларни қўллаш касалликни химиофилактикасини самарали амалга ошириш, даволашда рационал антибиотикотерапияни ташки этиш, ривожланиши мумкин бўлган асоратлар, ўлим ва ногиронликга сарфланадиган бюджет маблағларини иқтисод қилишга имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 5 та илмий-амалий анжуманда, шу жумладан 3 та халқаро ва 2 та республика миқёсидаги илмий-анжуманларда ва семинарларда муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларини чоп этилиши. Диссертация мавзуси бўйича 12 илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика, 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурлиги асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети, тадқиқотнинг республика фан ва технологиясини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини Соғлиқни сақлаш амалиётига татбиқ этиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши тўғрисида маълумот берилган.

Диссертациянинг «**Менингококк инфекцияси тўғрисидаги замонавий тасаввурлар (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида, муаммонинг ҳолати ҳақидаги замонавий қарашларни ақс эттирувчи хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг батафсил таҳлили ўтказилган. *N. meningitidis* нинг клиник штампларининг серогуруҳли таркиби, менингококк инфекцияси билан касалланишни эпидемиологик хусусиятлари, менингококк инфекцияни тарқоқ шакллари эпидемиологик жиҳатларининг аҳамияти, касалликнинг клиник ва диагностик хусусиятлари тўғрисидаги маълумотлар таҳлил қилинган ҳамда менингококк инфекциясини махсус профилактикасига ёндошувлар ақс эттирилган.

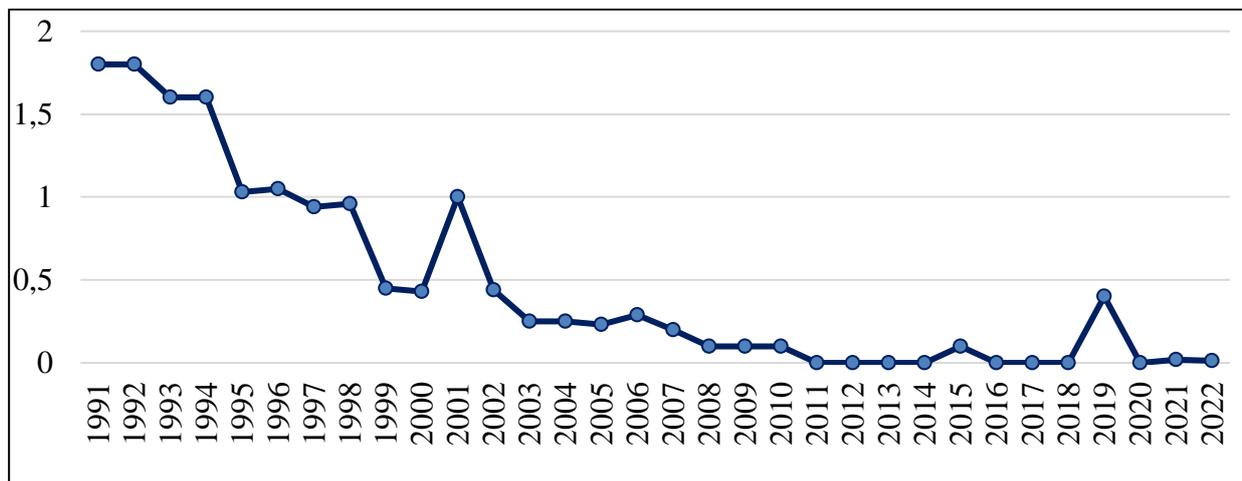
Диссертациянинг «**Менингококк инфекциясининг замонавий клиник-эпидемиологик хусусиятларини аниқлашда қўлланилган материаллар ва усуллар**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот дизайни тақдим этилган, материаллар ва тадқиқот усуллари берилган. Тадқиқот усулларининг етарли ҳажми ва тўғрилиги, алоҳида гуруҳлар ва уларга мос келадиган таққослаш гуруҳларини шакллантириш тўғрисидаги маълумотлар кўрсатилган. Қўлланилган умумий клиник, лаборатория, инструментал, бактериологик, серологик ва статистик тадқиқот усуллари келтирилган. Ушбу тадқиқот 1-сонли Тошкент шаҳар юқумли касалликлар шифохонасида, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг объекти сифатида СЭО ва ЖС кўмитасининг эпидемиология бўлим МИ бўйича касалланиш тўғрисидаги статистик маълумотлари (1990-2020), 2018-2020 йилларда Шаҳар юқумли клиник шифохонасининг ржонлантириш ва интенсив терапия бўлимига «менингококк инфекция» ташҳиси билан ётқизилган 118 нафар беморнинг клиник ва эпидемиологик маълумотлари олинди. Тадқиқотнинг предмети қон, ликвор, ҳалқум-димокдан олинган суртма, қон ва ликвордан ажратиб олинган 118 та *N.meningitidis* штамми. Тадқиқотнинг усуллари сифатида белгиланган вазифаларни бажариш учун эпидемиологик (ретроспектив ва оператив таҳлил), клиник ва лаборатор текширув усуллари, бактериологик (баканализатор, икки фазали озуқа муҳитларида гемокультурадан ажратиб

олинган микроорганизмларни Е тест усулда микробларга қарши сезувчанлигини аниқлаш), патогенларни серогуруҳга мансублигини аниқлаш (латекс агглютинация реакцияси) ва статистик (Стюдента мезони ва P-value ҳисоблаш) тадқиқот усуллари қўлланилди.

Диссертациянинг «Ўтказилган тадқиқот натижалари. Менингококк инфекциясининг эпидемиологик хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида Менингококк инфекциясининг тарқалганлик даражасини баҳолаш учун Ўзбекистоннинг турли ҳудудларида 1990-2020 йилларда менингококк инфекцияси билан касалланишнинг интенсив кўрсаткичларни ретроспектив таҳлилида МИ билан касалланишнинг нотекис эканлиги аниқланган. Республикада жами аҳоли орасида менингококк инфекцияси билан касалланишнинг ўртача кўп йиллик кўрсаткичлари йилига 6 ҳолатдан (2018 йилда) 149 ҳолатгача (2019 йил) ўзгариб турган. Бунда интенсив кўрсаткич 0,4 дан ошмаган. Республикада МИ аниқланишининг йиллик абсолют кўрсаткичлари 1997 йили 219 ва 2001 йилда 250 бўлгани ҳолда, нисбатан юқори йиллик интенсив кўрсаткич мос равишда 0,93 ва 1,0 бўлган.

Ўтказилган тадқиқотларнинг солиштирма таҳлили 1997 йилдан 2001 йилгача мамлакатда МИ билан касалланиш 100 минг аҳолига 0,3 – 0,2 дан ошмаганини кўрсатди, аммо 2019 йил январ ойидан бошлаб, касалланишнинг кескин ортгани аниқланган: МИТШ билан зарарланишнинг 149 ҳолати қайд қилинган (1-расм).



1-расм. Республикада менингококк инфекцияси бўйича эпидемиологик ҳолат (1990-2022йй. 100минг аҳолига инт.кўрс.)

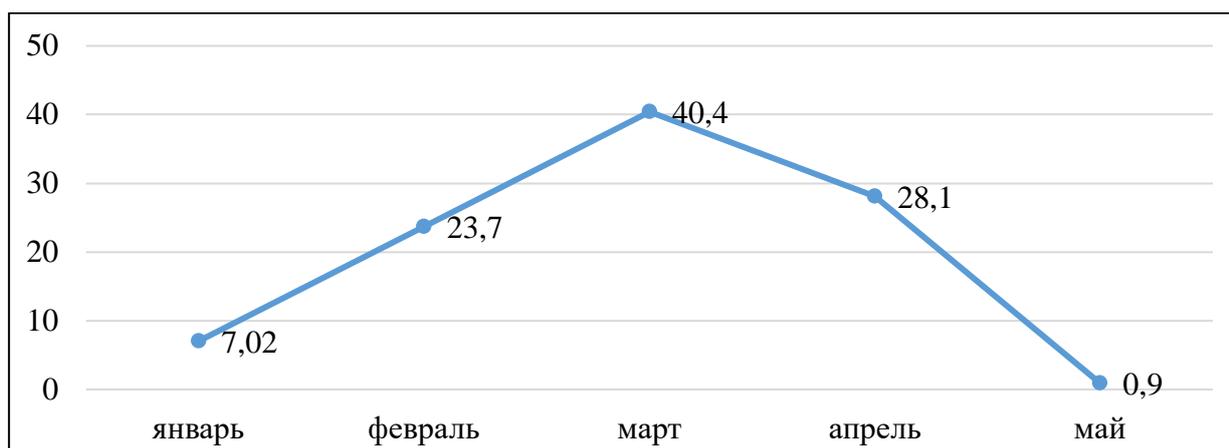
Кўриб чиқилган давр ичида (1990-2022 йиллар) республика ҳудудларидаги касалланиш ҳолатларининг таҳлили Тошкент шаҳри ва вилоятида беморларнинг катта қисмини болалар ташкил қилганини кўрсатди.

Касалланишнинг бутун Республикада 2020 йилдаги кейинги пасайиши (7 ҳолат) (бунда барча касалланганлар Тошкент шаҳрида яшовчилар бўлган), Тошкент вилояти ва Қорақалпоғистон Республикасида МИ рўйхатга олинмаганлиги, COVID-19 га доир карантин чоралари ва ниқоб тақиш тартибига риоя қилиш билан боғлиқ бўлиши мумкин, аммо касалланиш

кўрсаткичининг эгри чизигининг касалликни ўсишга мойиллиги сақланиб қолганлигини кўрсатади.

МИ билан касалланишнинг ўсиш даври таҳлил қилинганида умумреспублика динамикасига нисбатан касалланишнинг ўсиши асосан Тошкент шаҳрида беморлар сонининг кўпайиши ҳисобига юз бериши аниқланди.

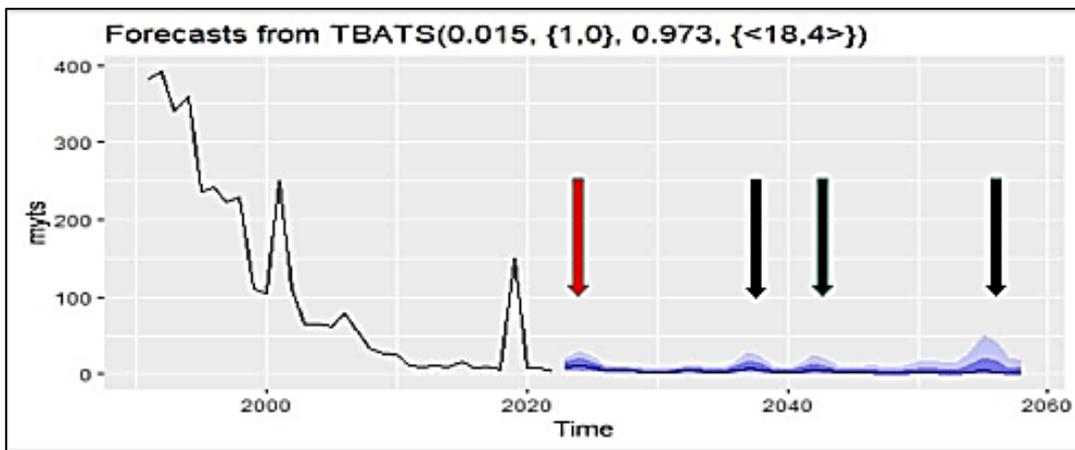
2019 йилдаги МИ билан касалланишнинг таҳлили беморларнинг кўп қисми март ойида шифохонага ётқизилганини кўрсатди (46; 40,4%). Январда МИ якка ҳолатлари қайд этилди (8; 7,02%), феврал ойида эса 3 баробар кўп беморлар аниқланди (27; 23,7%) (2. расм). Тиббий хизмат учун мурожаат қилганлар Тошкент шаҳрида яшовчи Ўзбекистон фуқаролари бўлиб, бир кун аввал кўшни мамлакатлардан (жумладан, Россиядан), баъзан касаллик аломатлари билан келгани маълум бўлди.



2-расм. МИ билан касалланган беморларнинг шифохонага ётқизилиш ойлари бўйича тақсимланиши (%)

Феврал охири ва март ойида касалланганларнинг сони мулоқотда бўлган шахслар орасида ҳам кескин кўпайди. Май ойдан бошлаб шифохонага ётқизилишлар сони камайган бўлиб, эҳтимол бу ҳолат санитария-эпидемиологик хизматнинг тезкор жавоби, профилактик ва эпидемияга қарши ишларнинг жадал олиб борилиши, хусусан, мулоқотдаги шахсларнинг аниқланиши, МИ маҳаллий шакллари билан зарарланганларнинг МИ (назофарингит билан зарарланганлар, $n=2523$) алоҳидаланиши, хавфли гуруҳлар ва мулоқотдаги шахсларнинг ($n=6852$) эмланиши билан боғлиқ бўлди.

МИ касаллигини кейинги йилларда эпидемик кўтарилишини башоратлаш мақсадида TVATS экспоненциал модел ишлатилди. Унда, Ўзбекистонда менингококк инфекцияси билан касалланишнинг кўп йиллик қайд этилишини таҳлил қилиш натижасида бизга TVATS экспоненциал модел орқали МИ касалланишнинг кескин кўтарилиш эҳтимолини башорат қилишга имкон берди. Мазкур модел экспоненциал силлиқлашни қўллаган ҳолда мураккаб кўп сонли мавсумий моделлар билан даврий қаторларни башорат қилади. (Т – Тригонометрик мавсумийлик; В – Бокс-Кокс ўзгариши, А – ARIMA хатолари, Т – Тренд, S – мавсумий компонентлар) (3. расм).

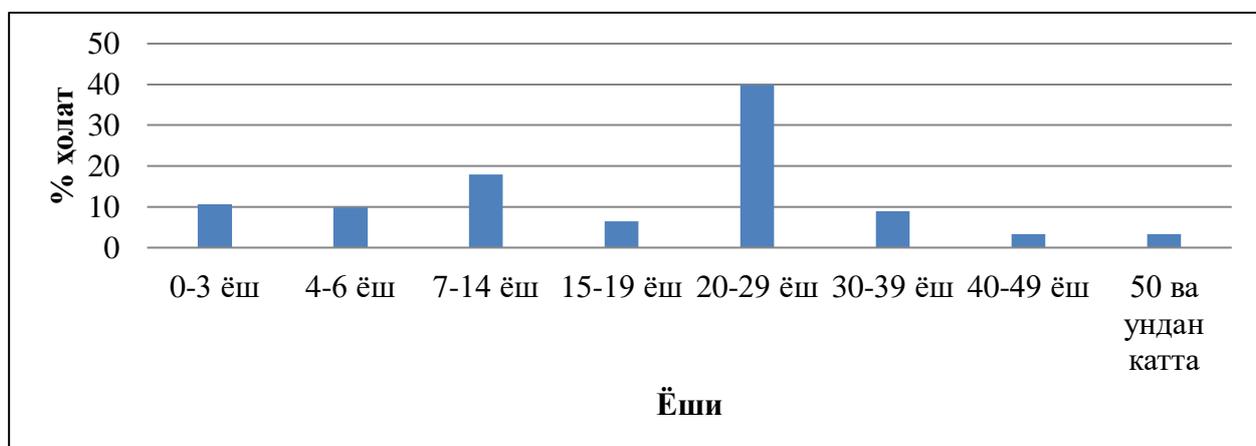


**3-расм. TBATS экспоненциал модел асосида касалланишни башоратлаш
натижалари**

Менингококк инфекциясини TBATS экспоненциал модель бўйича 25 йилга башорат қилганимизда Республикада менингококк инфекциясининг эпидемик кўкўтарилиши 2024 йилда (тахминан 31 ҳолат), 2037 йилда (тахминан 29 ҳолат), 2042 йилда (тахминан 25 ҳолат) ва 2054 йилдан 2057 йилгача тахминан 21 ҳолатдан 52 ҳолатгача юз бериши башорат қилинмоқда.

Хулоса қилинганида, Ўзбекистонда МИ бўйича эпидемиологик вазият эпидемияларо даврнинг хусусиятларига эга бўлиб, ёш бўйича 7-14 ёшли болалар (17,9%) ва 20-29 ёшли (17,9%) катталарнинг улуши кўплиги аниқланди, ҳамда республикада 2024 йилда, 2037 йилда, 2042 йилда, 2054 йилдан 2057 йилгача менингококк инфекцияси билан касалланишнинг эпидемик кўтарилиши башорат қилинмоқда, бу эса МИ олдини олиш чоратдбирларни ўз вақтида амалга оширишни тақозо этади.

Ушбу тадқиқотимизда МИ билан касалланишни 2019 йил январ-май ойларида Тошкент шаҳри 1-сон юқумли касалликлар клиник шифохонасида менингококк инфекцияси тарқоқ шакли (МИТШ) билан даволанган 40 кунликдан 77 ёшгача бўлган 118 беморнинг эпидемиологик маълумотларини тахлили амалга оширилди (4. расм).



4-расм. Менингококк инфекциясини тарқоқ шакли (МИТШ) билан касалланган беморларнинг ёш кесимидаги тахлили (n = 118)

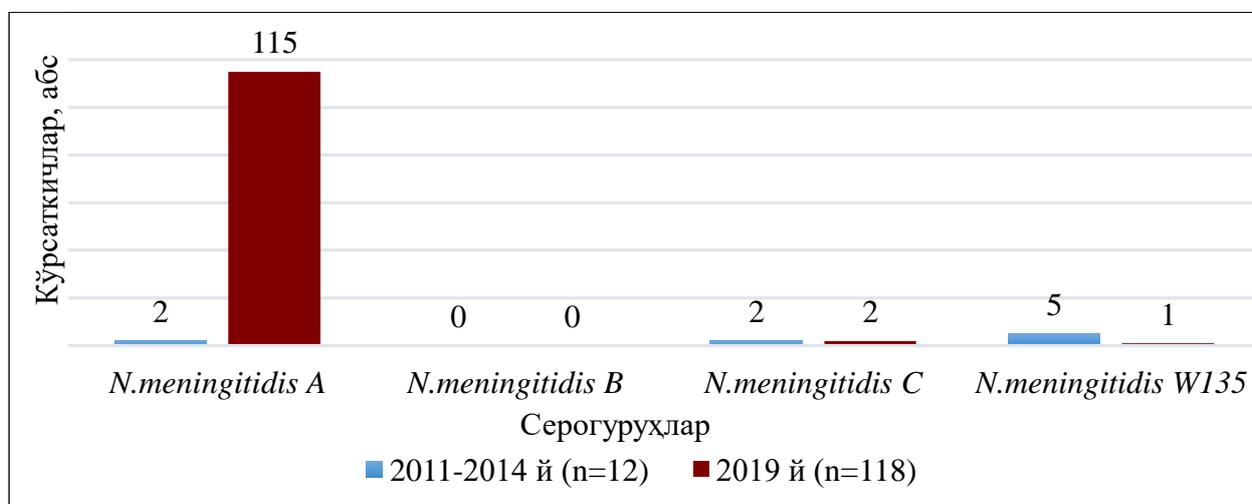
Бунда, МИТШ билан зарарланган беморларни ёш кесимидаги таҳлилига кўра энг юқори даражадаги касалланиш 20-29 ёшли катталар (39,8%) ва 7-14 ёшли болалар (17,9%) орасида бўлганини кўрсатди. Беморлардан 92 (78%) нафари Тошкент шаҳри, қолган 26 (22%) шахс – Ўзбекистоннинг турли вилоятлари фуқаролари эди. 50% дан ортиқ ҳолатларда оила ичидаги мулоқот қайд қилиниб, битта оиладан бир неча фарзанд, баъзан эса ота-оналари билан шифохонага келиб тушганлиги аниқланди.

МИ билан зарарланганларнинг ижтимоий-касбий таркибини ишчи-қурувчилар (27/22,8%), мактаб ўқувчилари (33/27,9%), талабалар (15/12,7%) ва бошқалар ташкил қилди.

МИТШ клиник шакллари орасида аралаш шакли асосий қисми ташкил қилиб, 68 (57,6%) беморда қайд этилди. Бунда барча ёшлар кесимида турли клиник шакллари бир хил даражада учраганини қайд этиш лозим.

Текширилган беморларнинг МИ оқибатларини таҳлил қилинганида касалликнинг нохуш оқибатларига сабаб бўлувчи муҳим омил сифатида беморнинг ёши (1 ёшгача болалар) ҳамда тиббий ёрдам учун кеч мурожаат қилиш қайд этилди. Бунда 63 (53,3%) ҳолатда беморлар касаллик бошланганидан кейин дастлабки 12 соат ичида, 55 (46,7%) ҳолатда – 2-сутка ичида тиббий ёрдам учун мурожаат қилгани аниқланди. Аммо шифохонага ётқизилиш муддатининг таҳлили 52% беморнинг биринчи марта мурожаат қилганида ётқизилганини, 36% да – тез ёрдам бригадасини қайта чақирганида, 12% - қайта-қайта чақирилиб, тез ёрдам ёки умумий амалиёт шифокорлари кўригидан кейингина шифохонага ётқизилганини кўрсатди.

МИТШ билан зарарланган беморлардан ажратиб олинган *N. meningitidis* қайси серогуруҳга мансублиги ва қандай штаммдан иборатлигини аниқлаш бўйича ўтказилган тадқиқот натижалари касалланишнинг ўсиш даври бошланиши билан касалликнинг тасдиқланиш ҳолатларида А серогуруҳга мансуб бўлган *N. meningitidis* асосий кўзгатувчи эканлигини кўрсатди (99,1%) (5. расм).



5-расм. МИТШ билан касалланган беморлардан ажратилган *N. meningitidis* нинг турли серогуруҳлари

Тадқиқотимиз натижалари шуни кўрсатдики, касалланишнинг кўтарилиш даври бошланганидан бери (2019 йил январ ойи) *N. meningitidis* А серогуруҳи етакчи ўринни эгаллаган (97,4%), *N. meningitidis* С серогуруҳи 1,7% бўлган ва бор йўғи битта ҳолатда (0,9%) *N. meningitidis* W135 серогуруҳига хос бўлган менингококк штамми аниқланган. Шуни таъкидлаш лозимки, дунёда охирги ўн йилликда МИ билан касалланиш турғун даражада сақланиб турибди, касалланишнинг вақти-вақти билан кўтарилишлари эса МИТШ чақирувчи қўзғатувчини етакчи серогуруҳининг ўзгариши ва жамоавий иммунитетнинг пасайиши билан боғлиқ деб ҳисобланади. Бунда леталлик юқори даражада (15%гача) сақланиб туради ва бу кўрсаткич ҳам патологик жараённинг оғирлиги, ҳам клиник ташҳисот хатолари, шунингдек беморларни ўз вақтида шифохонага ётқизмаслик ва тегишли комплекс даволашнинг кечикиши билан боғлиқдир. Шу билан бирга МИга бўлган эътибор юқори фаолликдаги миграция, саёхатлар ва зиёратлар ҳисобига дунёда унинг кенг тарқалиши ва шу орқали қўзғатувчининг генетик ўзгарувчанлиги ва муносиб махсус профилактика зарурлигини белгилаб беради.

Диссертациянинг «**Ҳозирги даврда менингококк инфекциясининг клиник тавсифи**» деб номланган тўртинчи бобида Тошкент шаҳри 1-сон юқумли касалликлар клиник шифохонасида менингококк инфекцияси тарқоқ шакли билан касалхонага ётқизилган 118 нафар беморни кузатуви натижалари тасвирланган.

Кузатувдаги беморларнинг ёш кесимидаги таҳлили шуни кўрсатдики, уларнинг энгкичиги 40 кунлик бўлиб, энг каттаси 77 ёшда эди. Тадқиқотга олинган беморларнинг 50 таси (42,4%) 18 ёшли беморлар гуруҳига (ўртача ёши $6,9 \pm 0,6$ ташкил этди), 68 (57,6%) бемор катта ёшлилар гуруҳига тегишли бўлди (ўртача ёши $27,4 \pm 1,3$ ташкил этди). Иккала гуруҳда эркак жинсдаги беморлар кўп бўлди (1. жадвал).

1-жадвал

Беморларнинг жинси ва ёши бўйича тақсимланиши

Ёши/жинси	Жами беморлар		18 ёшгача болалар		Катталар		Тафовут ишончилиги
	м.р.	%, $M \pm m$	м.р.	%, $M \pm m$	м.р.	%, $M \pm m$	
Эркак	86	$72,9 \pm 0,78$	31	$62 \pm 1,11$	55	$80,8 \pm 1,09^*$	$P < 0,05$
Аёл	32	$27,1 \pm 0,48$	19	$38 \pm 0,87$	13	$19,1 \pm 0,53^*$	$P > 0,05$
Жами	118	100	50	$42,37 \pm 0,60$	68	$57,63 \pm 0,87$	$P > 0,05$
Ўртача ёши	$18,7 \pm 1,2$		$6,9 \pm 0,6$		$27,4 \pm 1,3^*$		

Изоҳ * - $P < 0,05$ болалар гуруҳи билан таққосланганида тафовут статистик жиҳатдан ишонarli

Кузатувдаги болаларнинг ёш кесимидаги таҳлили 1 ёшдан 6 ёшгача (44,0%) бўлган ва 7-12 ёшдаги (36,0%) болаларнинг беморлар орасида энг кўп қисмини ташкил этганини кўрсатди. Ушбу касалликнинг катталар орасида учрашини таҳлиliga кўра, катталар орасида беморларнинг энг кўп қисмини 30

ёшгача бўлганлар (80,9%), камроқ қисмини 31-60 ёшлилар (16,2%) ва бор йўғи 2,9% қисмини 60 ёшдан катталар ташкил қилди.

Беморларни кўпроқ бош оғриғи (116;98,3%) безовта қилгани ҳолда катталар бош оғриғига болаларга нисбатан кўпроқ шикоят қилдилар (тегишлича 68; 57,6% ва 48; 40,7%), лоҳас бўлиш (117; 99,2%) аломати ҳам катталарни (68; 57,6%) болаларга (49;41,5%) нисбатан ишонарли даражада кўпроқ безовта қилди ($P<0,05$), кўнгил айниши (112; 94,9%) ва қайт қилиш кузатилиб (108; 91,5%), катталар кўнгил айнишидан (68; 57,6%) болаларга нисбатан (44; 37,3%) 1,5 баробар кўпроқ шикоят қилдилар, қайт қилиш катталарни (64; 54,2%) болаларга нисбатан (44; 37,3%) кўпроқ безовта қилди, шунингдек, 85% дан ортиқ беморларни тошма безовта қилгани ҳолда, катталар ундан (58; 49,2%) болаларга (43; 36,4%) нисбатан кўпроқ шикоят қилдилар ($P<0,05$).

Шифохонага келиб тушганида 55,1% (65) беморлар тана ҳароратининг кўтарилишига шикоят қилдилар, бу симптом болаларни (32;27,1%) ва катталарни (33;28,0%) бирдек безовта қилди, томоқ оғриғи ва йўтал беморларни умумий ҳисобда 57,6% ва 53,4% ҳолларда безовта қилди. Йўтал катталарни ишонарли равишда кўпроқ безовта қилиб, томоқ оғриғи эса аксинча ишонарли даражада камроқ безовта қилди (тегишли равишда 33; 28,0% ва 32; 27,1%, $P<0,05$), болаларда бу ҳолатнинг акси кузатилди (тегишли равишда 30; 25,4% ва 36; 30,5%, $P<0,05$).

Касаллик тарихи аниқланганида, беморларнинг энг кўпи шифохонага касалликнинг 2-куни келиб тушгани маълум бўлди (58; 49,2%). Шунингдек, шифохонага касалликнинг 4-куни (12;10,2%), 6-куни (2;1,7%) ҳамда биттадан ҳолат 7 ва 8 кунлари (0,8%) келиб тушганлар қайд этилди.

Беморлар шифохонага келиб тушгандаги объектив кўрикда 75 (63,6%) беморнинг эс-хуши жойидалиги, 31 (26,3%) бемор сопор ҳолатдалиги ва 12 (10,2%) бемор беҳуш ҳолда келтирилганлиги маълум бўлди. Бунда сопор ва беҳушлик кўринишидаги эс-хушнинг бузилиш ҳолатлари катталар гуруҳида ишонарли даражада кўпроқ аниқланди (тегишли даражада 23;19,5% ва 10; 8,5%). Болалар орасида эс-хушнинг бузилиш ҳолатлари анча кам учради (тегишлича 8; 6,8% ва 2; 1,7%, $P<0,05$).

Касалликнинг оғирлик даражасига кўра болалар ($n=50$) асосан оғир (41; 82,0%) ва ўта оғир ҳолатда эдилар (8;16,0%). Оғир ҳолатдаги болаларнинг кўпчилик қисмини мактаб ва мактабгача таълим муассасаларига қатнайдиган болалар (34;68,0%) ташкил қилди, шу билан бирга ўта оғир ҳолатдаги болалар кўпроқ мактабгача ёшдагилар орасида аниқланди, улардан 6 бола МТМ га қатнамаган ва ёшлари 1 ёшдан 3 ёшгача эди.

Барча болалар жонлантириш ва жадал даволаш бўлимига ётқизиilib, МИ ўта оғир кечиши билан олинган беморлар бу ерда ўртача $1,50\pm 0,60$ кун бўлдилар, бунда ушбу болаларнинг Жонлантириш бўлимида энг кўп ётган куни 6 кунни ташкил қилди. Оғир ҳолатдаги беморлар жонлантириш бўлимида узокроқ ётдилар $3,61\pm 0,47$ ва улар шу бўлимда кўпи билан 12 кун даволандилар.

Ўта оғир ҳолатдаги барча беморлардан 3 тасида шифохонага келиб тушган кунгек ўлим юз берди. Қолган беморларда касаллик соғайиш билан яқунланди.

МИТШ билан зарарланган беморларни касалликнинг оғирлик даражаси ва улардан ажратиб олинган *N.meningitidis* (*Nm*) серогуруҳга мансублиги бўйича тақсимланганида *A(Nm)* серогуруҳи касаллик ўрта оғир, оғир ва ўта оғир кечган беморларда бир хил частотада ажратиб олингани маълум бўлди (2-жадвал).

2-жадвал

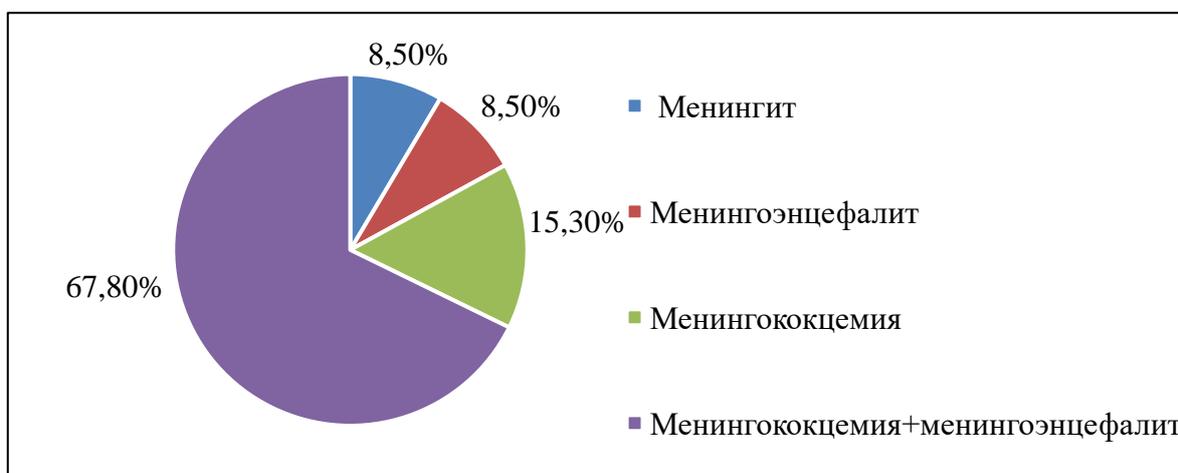
Текширилган беморларнинг касалликнинг оғирлик даражасига кўра ва *Nm* серогуруҳ мансублигига кўра тақсимланиши (n=118)

Оғирли даражаси	<i>NmA</i> (n=115)	<i>NmC</i> (n=2)	<i>NmW135</i> (n=1)	Жами Мутл/%
Ўрта оғир	6/5,2	1	–	7/5,9
Оғир	89/77,4	1	–	90/76,3
Ўта оғир	20/17,4	–	1	21/17,8

Катталарнинг ҳаммаси жонлантириш ва жадал даволаш бўлимига ётқизилган, бунда МИ оғир кечган беморлар ўртача $3,43 \pm 0,41$ кун ётган ва кўпи билан 11 кун даволанган, ўта оғир ҳолатдаги беморлар эса жонлантириш бўлимида ўртача $4,38 \pm 1,12$ кун даволанган бўлиб, максимал даволаниш куни 6 кунни ташкил қилган. Ўта оғир ҳолатдаги 5 беморда миянинг шиши, 3-даражали инфекция-токсик қарахтлик ва ДВС синдром оқибатида Exitus letalis юз берди.

Клиник ва лаборатор маълумотлар асосида ўта оғир ҳолатдаги барча беморларга (21; 100%) «менингококкли менингит + менингококкцемия» аралаш шакли ташхисланди, касаллик оғир кечган беморларда (n=90) 68 (75,6%) ҳолатда МИ аралаш шакли, 13 (14,4%) ҳолатда - «менингококкцемия» ва 9 (10,0%) ҳолатда менингит ташхисланди. Касаллик оғир кечган катталарда МИ аралаш шакли болалардагига нисбатан 1,3 баробар кўпроқ учради. Болаларда МИ оғир кечишида (9; 10,0%) «менингококкцемия» ташхиси катталардагига (4; 4,4%) нисбатан кўпроқ ташхисланди. «менингит» ташхиси МИ оғир шакли билан зарарланган болаларда 5 (5,6%) ҳолатда, катталарда эса 4 (4,4%) ҳолатда учради.

МИ оғир шакли билан зарарланган беморларнинг шифохонага келгандаги асосий шикоятларининг учраши таҳлил қилинганда, катталар учун бош оғриғи ва қўнғил айнаши ($54,4 \pm 0,78$), қайт қилиш ($52,2 \pm 0,76$), тиришиш ($14,4 \pm 0,40$ %), баданга тошма тошиши ($46,7 \pm 0,72$ %), лоҳаслик ($54,4 \pm 0,78$ %) болаларга нисбатан (тегишлича $44,4 \pm 0,70$; $41,1 \pm 0,67$; $4,4 \pm 0,22$; $38,9 \pm 0,66$; $44,4 \pm 0,70$ %,) кўпроқ хослиги аниқланди. Болаларда МИ оғир кечганида катталарга нисбатан тана ҳароратининг кўтарилиши (тегишлича $32,2 \pm 0,60$ ва $23,3 \pm 0,51$ %) ҳамда томоқда оғриқ (тегишлича $33,3 \pm 0,61$ ва $25,6 \pm 0,53$ %) кўпроқ учраши кузатилди, йўтал эса, ҳам болаларни, ҳам катталарни бирдек кўп безовта қилди ($27,8 \pm 0,55$ %) (6- расм).



6-расм. Кузатувдаги беморларнинг менингококк инфекциясининг клиник шаклига кўра тақсимланиши (n=118)

МИ объектив симптомларининг учраши таҳлил қилинганида энг кўп учрайдиган аломатлар бу: ишонарли даражада катталар гуруҳида (63; 53,4%) болаларга (44; 37,3%) нисбатан кўп учрайдиган тошмалар (107; 90,7%), бурунлаб учбурчагининг цианози (65; 55,1%), катталарда 2,3 марта кўпроқ учрайди (45; 38,1% катталарда, 20; 16,9% болаларда).

Ҳар иккала гуруҳда – болалар орасида ҳам, катталар орасида ҳам субфебрил иситма бир хил частотада учради (тегишлича 41; 34,7% ва 40; 33,9%, $P>0,05$). МИ билан зарарланган беморларда нисбатан тез-тез тахипноэ (97; 82,2%) кузатилиб, бу аломат катталар орасида (66; 55,9%) болаларга (31; 26,3%) нисбатан кўпроқ қайд этилди (2 баробар). Ҳам катталар, ҳам болалар учун тахикардия хос бўлди (болаларда – 1 дақиқада 100 зарбадан кўп 37; 31,4% ҳолатда, катталарда 90 зарбадан кўп 31; 26,3% ҳолатда, $P<0,05$).

Оғир кечувчи менингококк инфекциясида бемор шифохонага келиб тушгандаги объектив кўрикда 88,9% беморда геморрагик тошма аниқланди, бунда катталарда 91,8% (45 бемор), болаларда 85,4% (35 бемор) тошма бор эди, лаб-бурун учбурчагининг цианози МИ оғир кечган 52 (57,8%) беморда қайд этилди, уларнинг кўп қисмини катталар (39; 43,3%) ташкил қилди, болаларда ушбу симптом 3 марта камроқ учради (13; 14,4%). Тана ҳароратининг 38°C гача ошиши 50 (55,6%) беморда қайд этилди, уларнинг катта қисми болаларга хос бўлиб (29; 32,2%), катталарда камроқ бўлди (21; 23,3%). $38,0^{\circ}\text{C}$ - $39,5^{\circ}\text{C}$ 8 болада (8,9%) ва 5 катта одамда (умумий гуруҳдан 5,6%) кузатилди. Гипотония ҳам нисбатан тез-тез учраб турди (65; 72,2%), ва у болаларда (39; 43,3%) катталарга нисбатан (26; 28,9%) кўпроқ қайд этилди, барча беморларда (100%) тилнинг қуруқлиги ва 48 беморда (53,3%) томоқ гиперемияси учраб, у болаларда (32; 35,6%) катталарга (16; 17,8%) нисбатан 2 марта кўп қайд этилди.

Ўта оғир кечувчи менингококк инфекциясида бемор шифохонага келиб тушгандаги объектив кўрикда 95,2% бемор терисида тошма аниқланди, бунда катталарда 92,3% (12 бемор), болаларда 100% (35 бемор) тошма бор эди. Лаб-бурун учбурчагининг цианози МИ ўта оғир кечган 20 (95,2%) беморда қайд этилди, уларнинг кўп қисмини катталар (13; 100%) ташкил қилди, болаларда ушбу симптом камроқ учради (7; 87,5%). Тана ҳароратининг 38°C гача ошиши 15

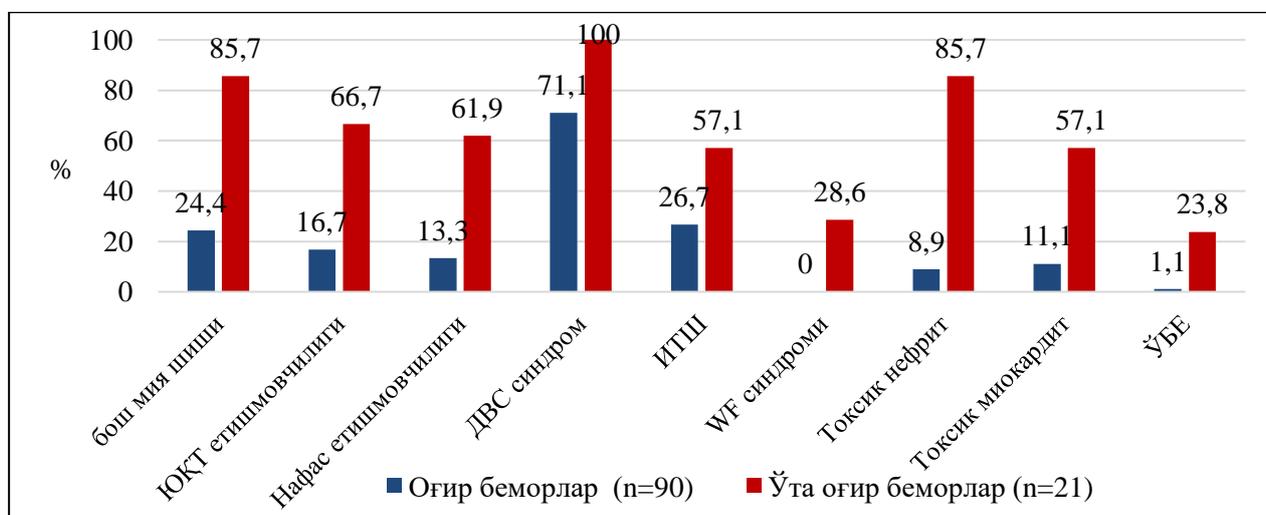
(71,43%) беморда қайд этилди, уларнинг 7 ҳолати (33,3%) болаларга хос бўлиб, катталарда 8 (38,1%) учради. 38,0⁰-39,5⁰С 1 катта одамда (4,8%) кузатилди. МИ ўта оғир кечган барча болалар (8; 38,1%) ва 8 та катталарда (61,5%) тахикардия қайд этилди. Гипотония ҳам нисбатан тез-тез учраб турди (18;85,7%) ва у ҳамма болаларда (8;100,0%) ва 76,9% (10) катталарда аниқланди, 18 (85,7%) беморларда тилнинг қуруқлиги ва 6 беморда (28,6%) томоқ гиперемияси учраб, у болаларда (2; 9,5%) катталарга (4; 19,05%) нисбатан камроқ қайд этилди.

МИ ташҳисоти беморларда юзага чиқадиган инфекциялар учун умумий бўлган мия, менингеал аломатлар, экзантемалар асосида амалга оширилишини ҳисобга олган ҳолда кузатувимиздаги беморларда ўчоқли белгилар бор ёки йўқлигини таҳлил қилдик.

МИ билан зарарланган беморларнинг оғирлик даражасига кўра ўчоқли симптомларнинг қиёсий таҳлили 68,9% (62) беморларда мушак гипотонияси борлигини кўрсатади, булар оғир ҳолдаги катталар (32;35,6%) ва болаларнинг (30; 33,3%) катта қисмида ва ўта оғир ҳолдаги 12 (57,1) катталарда ва 4 (19,1%) болаларда юзага чиққан.

Кузатувдаги МИТШ беморларда асоратларнинг учрашини таҳлил қилдик. Қуйида келтирилган 7 расмда кўришиб турибдики, МИ билан зарарланган беморларда энг кўп учрайдиган асорат – мия шиши ва ДВС синдром бўлди (тегишлича 36,0±0,57% ва 76,6±0,83%), шу билан бирга ўта оғир аҳволдаги беморларда 85,7±2,01% ҳолларда асосан 3 даражали мия шиши (47,6±1,50%) ва 100,0±2,17% ДВС синдром аниқланган бўлса, кузатувимиздаги оғир шаклдаги МИ билан зарарланган беморларда мия шиши 24,4±0,52% ҳолларда, улардан асосан 1 даражали шиш (14,4±0,40%), ҳамда 71,1±0,89% ҳолларда ДВС синдром аниқланди.

Инфекцион-токсик шок (ИТШ) ўта оғир шаклдаги МИ билан зарарланган беморлар гуруҳида ишонарли даражада устунлик қилди (26,7±0,54% оғир ҳолатдаги беморларга нисбатан 57,1±1,64% бўлди). Бунда кўпроқ 3 даражали ИТШ учради (38,1±1,34%), аммо оғир ҳолатдаги беморларда 1 даражали ИТШ ишонарли равишда кўпроқ кузатилди (23,3±0,51%) (7 расм).



Изоҳ: *- P<0,05 турли оғирлик даражасидаги беморлар кўрсаткичларининг таққослашдаги тафовути статистик жиҳатдан ишонарли

7-расм. Кузатувдаги МИ беморларда кузатилган асоратлари бўйича тақсимланиши

WF синдроми беморларимиз орасида фақат ўта оғир шаклдаги МИ билан зарарланганлар орасида учради (28,6±1,16%). Токсик нефрит ёки нефропатия кўринишидаги буйракдаги асоратлар ҳам ўта оғир аҳволдаги беморларда (85,7±2,01%) оғир аҳволдагиларга (8,9±0,31%) нисбатан кўпроқ учради (P<0,05). Шунга ўхшаш манзара токсик миокардит (тегишлича 57,1±1,64 ва 11,1±0,35%) ҳамда мия комасига ҳам (тегишлича 23,8±1,06 ва 6,7±0,27%) тааллуқли бўлди (P<0,05). Шунини таъкидлаш лозимки, мия комаси асосан 2-3 даражали кома сифатида юзага чиқди.

Худди шу каби тенденция МИ нинг ўткир буйрак етишмовчилиги (ЎБЕ) (тегишлича 23,8±1,06 ва 1,1±0,11%), энцефалит (тегишлича 38,1±1,34 ва 1,1±0,11%) каби асоратларга ҳам тааллуқли бўлиб, булар ўта оғир аҳволдаги беморларда ишонарли даражада кўпроқ учради.

Беморларда энг кам учраган асоратлар – артрит, юз нервнинг неврити, отит бўлди. Бунда МИ ўта оғир шакли билан зарарланган беморлар гуруҳида ушбу асоратларнинг учраши касаллик оғир шаклда кечган беморлардагига нисбатан 2 баробар юқори бўлди.

Қуйида 3-жадвалда кузатувимиздаги иккала ёш гуруҳига тегишли беморларнинг МИ кечиш оғирлиги ва оқибатларига кўра тақсимланиши акс эттирилган. Жадвалдан кўриниб турибдики, иккала ёш гуруҳидаги беморларда фақат касаллик ўта оғир кечганида летал оқибат кузатилган, аммо бу ҳолат катталар гуруҳида ишонарли даражада кўпроқ кузатилган (тегишлича 14,3±0,82 ва 23,8±1,06%). Тўлиқ соғаймаслик ҳам касаллик ўта оғир кечган гуруҳда, ҳам оғир кечган гуруҳда қайд этилган, шу вақтнинг ўзида, МИ оғир шакли билан зарарланган беморларнинг ҳам катта ёшлилар, ҳам болалар гуруҳида тўлиқ соғаймаслик бир хил частотада учраган (10,0±0,33%), аммо касаллик ўта оғир кечганида тўлиқ соғаймаслик кўпроқ катталар орасида қайд этилган (тегишлича 4,8±0,48 ва 19,1±0,95%, P<0,05). Шу билан бирга беморларнинг тўлиқ соғайиб кетиши барча гуруҳлар ичида оғир аҳволдаги катта ёшли беморлар орасида юқорироқ даражада кузатилган (тегишлича 35,6±0,63 ва 44,4±0,70%), аммо ўта оғир аҳволдаги беморлар гуруҳида ҳам катталар ҳам болалар гуруҳида (ҳар бир гуруҳ учун 19,1±0,95% дан) батамом соғайиб кетиш ҳаммаси бўлиб бор йўғи 38,1±1,34% ташкил этган.

3-жадвал

МИ беморларда *N.meningitidis* серогуруҳига кўра оқибатларни тақсимланиши (n=118)

Касалликнинг оғирлик даражаси	Жами беморлар n=111			МИ оғир кечган беморлар (n=90)			МИ ўта оғир кечган беморлар (n=21)		
	Nm	М.р	%, M±m	Nm	М.р	%, M±m	М.р	абс	%, M±m
Летал оқибат	<i>NmA</i> <i>NmC</i> <i>NmW</i>	8	7,2±0,25	-	-	-	<i>NmA</i> <i>NmC</i> <i>NmW</i>	3 5	14,3±0,82 23,8±1,06
Нотўлиқ соғайиш	<i>NmA</i> <i>NmC</i>	23	20,7±0,43	<i>NmA</i> <i>NmC</i>	9 9	10,0±0,33 10,0±0,33	<i>NmA</i>	1 4	4,8±0,48 19,1±0,95
Тўлиқ Соғайиш	<i>NmA</i>	80	72,1±0,80	<i>NmA</i>	32 40	35,6±0,63 44,4±0,70	<i>NmA</i>	4 4	19,1±0,95 19,1±0,95

Изоҳ: каср суратида болаларда қайд этилиши частотаси, махражда – катталарда қайд этилиши частотаси; *- P<0,05 болалар гуруҳи билан таққосланганида тафовут ишонарли

Барча беморларда интоксикациянинг жадал авж олиши ва 92% ҳолатларда (n=23) геморрагик тошма аниқланди. Летал оқибат кузатилган беморларнинг ҳаммасида даволанаётган вақтида бош оғриғи, кўнгил айнаши, қайт қилиш, қалин қўшилиб кетган геморрагик тошма, тиришиш, лаб-бурун учбурчагининг цианози ҳамда бош мия шикастланишига хос барча ўчоқли аломатлар кузатилди. Ушбу гуруҳнинг неврологик ҳолатида менингеал белгилар 88,0% ҳолатда, ўчоқли неврологик белгилар барча беморларда кузатилди. Менингеал симптомлар билан бир вақтда 87,5% ҳолатларда кузатувимиздаги бошқа беморларда аниқланмаган Бабинский, Оппенгейм ва Гордон патологик рефлекслари юзага чиқди. Тадқиқот натижасида МИТШ билан зарарланган летал оқибат билан яқунланган беморларда МИ аралаш шакли (МКЦ + менингит) аниқланди.

Шундай қилиб, кузатувимиздаги болалар ва катта ёшли беморларда МИТШнинг клиник аломатлари беморларнинг ёши, шифохонага ётқизиш вақти ҳамда *Nm* серогуруҳ хусусиятларига боғлиқлиги аниқланди. *NmW135* келтириб чиқарган касаллик (1 ҳолат), ярим ўткир бошланиши, касалликнинг оғир шаклига хос симптомларнинг жадал авж олиши ҳамда нохуш оқибатларга олиб келувчи инфекция-токсик қарахтлик ва бош мия шиши ривожланиши билан ажралиб турди. *NmA* серогуруҳи (97,4%, $p < 0,001$) ўрта оғир, оғир ва ўта оғир ҳолатдаги беморларда бир хил частотада юзага чиқди. Бунда кичик ёшдаги (0-5 ёшли) болаларда касалликнинг клиник манзараси менингеал аломатлар ва геморрагик тошмаларнинг ўткир бошланиши билан ажралиб турди, катталарда тошмаларнинг тошиши 5 кун давомида юз бериб, келгусида юмшоқ тўқималар некрозига олиб келувчи кўплаб геморрагик элементларнинг шаклланиши билан кечди (46,2%, $p > 0,01$), *NmC* (1,7%) 23,5% ҳолатда ўчоқли неврологик аломатлар қайд этилди.

Ўтказилган тадқиқот натижасида МИТШ билан зарарланган беморлардан 8 (6,7%) беморнинг летал оқибати билан яқунланувчи асоратлар ривожланди. Бунда леталлик билан яқун топган беморлардан ажратиб олинган *N.meningitidis* културалари *NmW135*, *NmA*, *NmC* серогуруҳларга мансуб бўлди.

Шундай қилиб, тадқиқотдаги беморларда касалликнинг клиник кечишини ҳамда асоратлар ривожланишининг таҳлили, болалар ва катталарда нохуш оқибатга олиб келувчи МИТШнинг оғир асоратли шакллари *N.meningitidis* барча серогуруҳлари томонидан келтириб чиқарилгани кўрсатди. Шу сабабли, менингококк инфекциясини ўз вақтида ташхислаш, жумладан, менингококкнинг серогуруҳига боғлиқ ҳолда фарқланувчи МИТШ клиник хусусиятларини ҳисобга олиш асосида ташхислаш ўз вақтида этиотроп ва патогенетик даволашни ташкил қилишга имкон беради ҳамда жуда долзарб бўлиб қолади.

Кузатувдаги беморларда, лаборатор кўрсаткичлар таҳлил қилинганда, кучли яллиғланиш реакцияси ва юқори даражадаги интоксикация бўлгани сабабли катталарда ($220,2 \pm 44,03$ бир/л) ва болаларда ($98,3 \pm 26,58$ ед/л) ҳам ўта оғир ҳолатда ҳам оғир ҳолатда (тегишлича $103,0 \pm 12,6$ ва $53,9 \pm 6,14$ бир/л) шифохонага келганида креатининнинг анча кўтарилгани қайд этилди.

Касаллик давомида креатинин даражасининг назоратдаги кўрсаткичлардан юқори бўлгани ҳолда ушбу кўрсаткичнинг ишонарли даражада пасайиши кузатилди.

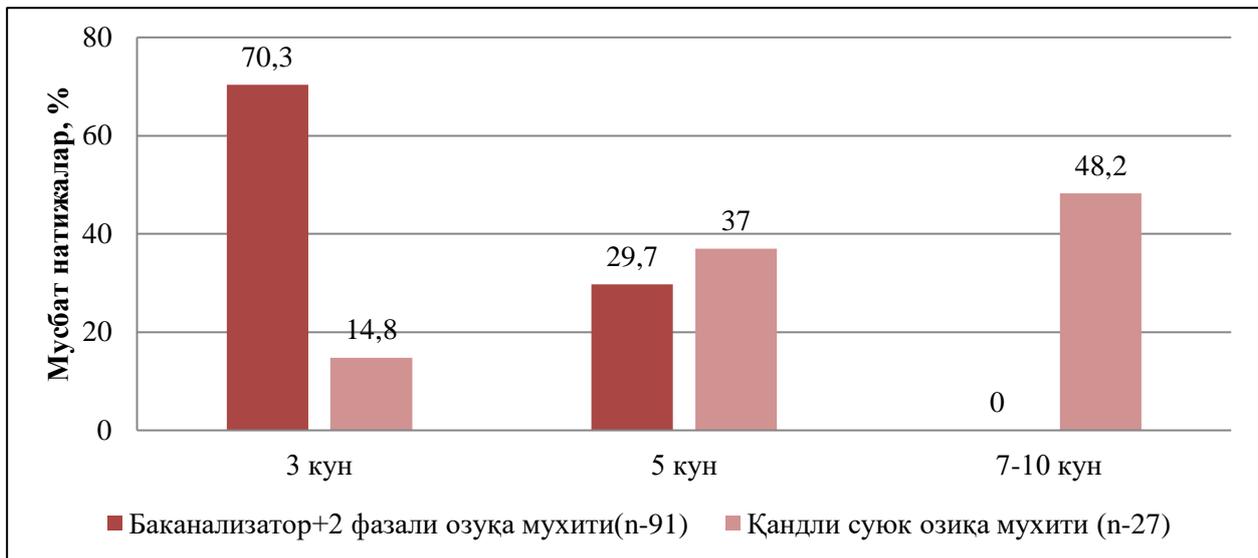
Бунда, *N.meningitidis* серогурухидан қатъий назар яллиғланиш маркери СРО ва креатинин миқдори барча беморларда ишонарли ортганлиги, аммо касалликнинг ўта оғир кечишида СРО миқдори оғир шаклига нисбатан 2,4 карра юқори бўлганлиги, бунда ўтказилган даволаш давомида ушбу кўрсаткичнинг бир оз камайиши тенденцияси кузатилганлигини кўрсатди.

Кузатувимиздаги МИ билан зарарланган беморларнинг орқа мия суюқлиги (ОМС) касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқлигини ўрганилганда, оғир ҳолатдаги болаларнинг ОМСда оксил миқдори ($4,93 \pm 3,31$ г/л) катталарникига ($2,3 \pm 0,21$ г/л) қараганда ишонарли равишда юқорилиги, ўта оғир ҳолатдаги беморларда эса катта ёшли беморларнинг ($3,13 \pm 0,38$ г/л; $p < 0,01$) ОМСдаги оксил миқдори болаларникига ($1,87 \pm 0,64$ г/л; $p < 0,01$) қараганда юқори эканлиги аниқланди. Касаллик давомида ОМС таркибидаги оксил миқдори сезиларли равишда камайиб, ўтказилган даволаш чораларининг самарадорлигини кўрсатди.

Шунингдек МИ билан зарарланган болалар ва катта ёшли беморларнинг шифохонага келиб тушганида ОМС биохимик кўрсаткичларини касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқлиги таҳлил қилинганда нейтрофил цитоз аниқланиб, унинг миқдори касалликнинг ҳам оғир (тегишлича $67,1 \pm 6,08$ ва $73,0 \pm 5,38\%$) ҳам ўта оғир шаклида (тегишлича $42,50 \pm 17,41$ ва $82,9 \pm 8,40$) катталарда болаларникига нисбатан юқори бўлгани аниқланди. Касалликнинг давомида ушбу кўрсаткичларнинг меъёрга қайтиши орқа мия суюқлигининг қўзғатувчидан ҳоли бўлганига ишора қилди. Учта беморда касалликнинг бошланишида лимфоцитар цитоз кузатилиб, келгусида ликворнинг кўрсаткичлари нейтрофил цитозга ўзгарди, бу менингококкли менингитнинг эрта даврларга хос бўлди.

Шундай қилиб, МИТШ билан зарарланган беморларнинг қон ва ОМСнинг клиник, биохимик лаборатор кўрсаткичларининг таҳлили яллиғланиш жараёнининг авж олишини кўрсатувчи ишонарли даражадаги ўзгаришлар касалликнинг клиник шакли ва оғирлик даражасига боғлиқлигини кўрсатди. МИТШнинг аралаш шакли (менингококцемия+менингит ва менингококцемия+менингоэнцефалит) билан зарарланган беморлар учун юқори даражадаги лейкоцитоз хослиги, қоннинг биохимик таҳлилида кальций ($1,39 \pm 0,09$ ммоль/л; $p < 0,05$) ва СРО ($211,5 \pm 27,1$ мг/л) миқдорининг ишонарли даражада юқорилиги, фибриногеннинг ошганлиги аниқланди. ОМС клиник таҳлилида плеоцитоз ва оксил миқдорининг сезиларли даражада юқори бўлгани қайд этилди.

N.meningitidis ни қон ва ликвордан бактериологик усулда ажратиб олиш мақсадида, икки фазали озуқа мухити ва баканализаторини қўллаш, диагностик усулнинг самарадорлигини 5 мартага ошириб, 3 кун ичида 70,3% ҳолатда *N.meningitidis* културасини ажратиб олишга (*- $P < 0,05$), уни идентификацияси ва серогурухини аниқланишига ҳамда антибиотикларга сезгирлигини аниқлаш имконини берди (8 расм).



8-расм. *N.meningitidis* культурасини беморларда аниқлаш натижалари

Беморлардан ажратиб олинган *N.meningitidis* штаммларининг антибиотикларга чидамлилигини аниқлаш натижалари таҳлил қилинганида пенициллин, цефалоспоринлар (цефтриаксон ва цефотаксимга), фторхинолонлар, макролидлар ва триметоприм/сульфаметоксазолга резистент штаммларни ажратиб олингани қайд этилди, аммо хлорамфениколга чидамли бирорта штамм аниқланмади.

Шу билан бирга 19% ҳолларда хлорамфеникол оралиқ даражадаги сезувчанликка эга бўлди. Шу билан бирга тадқиқотларимизга кўра, МИ даволашининг танлов препарати ҳамон хлорамфеникол (левомицетин сукцинат) бўлиб қолмоқда, оралиқ даражадаги сезувчанлик учраганида эса антибиотикнинг юқори дозаларини қўллаш тавсия этилади.

Шундай қилиб, менингококк инфекциянинг антибактериал даволаниши бактерицид таъсирга эга бўлган антибиотиклар орқали олиб борилади, бунда антибиотиклар билан эмпирик даволаш демографик/эпидемиологик омиллар (беморнинг ёши ва антибиотикларга сезувчанликнинг пасайиш даражаси) асосланган бўлиши лозим.

Тадқиқотларимизга кўра, менингококк инфекциясида (менингококкли менингитни) беморларнинг ёши ва қон ҳамда орқа миядан ажратиб олинган *N.meningitidis* култураларининг маҳаллий резистентлигига асосланган эмпирик даволаш таклиф этилганида МИ си тарқоқ шаклларида бактериологик ташҳисотини мақбуллаштириш учун баканализатор ва икки фазали озуқа мухитларни қўллаш тавсия этилади. Шунингдек, МИ эмпирик антибактериал даволашда ва химиофилактика мақсадида макролидлар (81% резистентлик) ва триметоприм/сульфаметаксазол (64% резистентлик) қўлланиши тавсия этилмайди. МИ билан яқин мулоқотда бўлган шахсларга chloramphenicol (100% сезгирлик) қўлланиши орқали шошининч химиофилактика ўтказиш тавсия этилади.

Олинган натижалар МИ билан касалланишни олдини олишда чоратадбирларни ташкил этишда муҳим ўрин эгаллайди, жумладан *N.meningitidis*

нинг ажратиб олинган серогуруҳлари ва менингококк инфекцияси билан касалланишни эпидемиологик кўтарилиши хавфи мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда МИ махсус профилактикаси учун *NmA*, *NmC*, *NmW135* серогуруҳларини сақлаган вакциналар қўллаш тавсия этилади.

Олинган натижаларни ҳисобга олганда бактериал менингитлар ва менингококк инфекциясининг ташҳисот алгоритми ишлаб чиқилди (9. расм), бунда ташҳисотнинг асосий банди, замонавий текширув усулларидадан фойдаланган ҳолда энг муҳим этиопатогенларни аниқлашдан иборат.

Шундай қилиб, менингококк инфекциясининг эрта клиник ва этиологик ташҳисоти асоратларнинг олдини олишга, касалликнинг нохуш оқибатлари ва леталликнинг қисқаришига, шунингдек, МИ тарқалишини олдини олиш бўйича самарали чора-тадбирларни ишлаб чиқишга ёрдам беради. *N.meningitidis* ни қон ва ликвордан бактериологик усулда ажратиб олишда баканализаторида инкубация қилиш, икки фазали муҳитларни қўллаш қисқа муддат ичида қондан ва ликвордан *N.meningitidis* културасини ажратиб олишга, диагностик усулнинг самарадорлигини оширишга, мушбат натижали экмаларни аниқлашнинг вақтини қисқартиришга ва бунинг натижасида намуналарнинг таҳлил натижаларини тезда етказиб бериш имконини берди.



9-расм. Бактериал менингитлар ва менингококк инфекциясининг ташҳисот алгоритми

Натижаларнинг тезда олиниши оқилона антибактериал терапияни ўз вақтида тайинлаб, МИ билан зарарланган беморлар орасида ўлим кўрсаткичининг камайтирилишига имкон беради.

ХУЛОСА

«Менингококк инфекциясининг замонавий клиник-эпидемиологик хусусиятлари» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация иши натижалари бўйича куйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ўзбекистонда менингококк инфекцияси бўйича эпидемиологик вазият эпидемиялараро давр аломатларига эга, беморлар орасида 7-14 ёшли болалар (17,9%) ва 20-29 ёшли катталарнинг (39,8%) улуши юқори, бунда эркаклар устунлик қилди. Ҳозирги даврда МИГа қишки-баҳорги мавсумийлик хос бўлиб, касалланиш *NmA* (97,4%), *NmC* (1,7%) ва *NmW135* (0,9%) серогурухлари сабаблиги аниқланди. Менингококк инфекциясининг эпидемик кўтарилиши 2024 йилда (тахминан 31 ҳолат), 2037 йилда (тахминан 29 ҳолат), 2042 йилда (тахминан 25 ҳолат) ва 2054 йилдан 2057 йилгача тахминан 21 ҳолатдан 52 ҳолатгача аниқланиши башорат этилди.

2. *NmW* (1 ҳолат) келтириб чиқарган МИТШ клиник аломатлари касалликнинг ўткир бошланиши, инфекцион-токсик шок билан бош мия шишининг ривожланиши ҳамда касалликнинг ўлим билан яқунланганини кўрсатди.

3. *NmA* серогурухи (97,4%, $p > 0,001$) касалликнинг ўрта оғир, оғир ва ўта оғир шаклда кечган беморларда бир хил аниқланди. *NmC* (1,7%) ажратиб олинган беморларда ўчоқли неврологик симптомлар (менингоэнцефалит) аниқланди. Беморларнинг 94,1% да асоратлар ривожланди, улардан бош мия шиши ($36,0 \pm 0,6\%$), ДВС-синдром ($76,6 \pm 0,83\%$), инфекцион-токсик шок ($32,4 \pm 0,5\%$), Уотерхаус – Фридериксен синдроми ($5,4 \pm 0,2$), токсик нефрит ($23,4 \pm 0,6\%$) кузатилганини кўрсатди.

4. МИТШ оқибатлари, *NmA* серогурухи сабабли МИДа тўлиқ соғайиш билан ($72,1 \pm 0,8\%$), *NmA*, *NmC* серогурухлари сабабли МИДа нотўлиқ соғайиш билан ($20,7 \pm 0,4\%$), *NmA*, *NmC*, *NmW135* серогурухлари сабабли МИДа летал ҳолатлар ($6,8 \pm 0,3\%$) ҳам қайд этилганлигини кўрсатди.

5. Кузатувдаги беморлар лаборатор кўрсаткичларида биохимик таҳлилларининг натижалари шуни кўрсатдики, *Nm* серогурухидан қатъи назар яллиғланиш маркери СРО ва креатинин миқдори барча беморларда ишонарли ортганлиги, аммо касалликнинг ўта оғир кечишида СРО миқдори болаларда ва катталарда оғир шаклига нисбатан 2,4 карра юқори бўлганлиги, бунда ўтказилган даволаш давомида ушбу кўрсаткич сақланиб турганлигини кўрсатди.

6. *N.meningitidis* ни қон ва ликвордан бактериологик усулда ажратиб олиш мақсадида, икки фазали озуқа мухити ва баканализаторини қўллаш, диагностик усулнинг самарадорлигини 5 мартага ошириб, 3 кун ичида 70,9% ҳолатда *N.meningitidis* културасини ажратиб олишга, серогурухини аниқланишига ҳамда антибиотикларга сезгирлигини аниқлаш имконини берди.

7. Беморлардан ажратиб олинган *N.meningitidis* штамmlарининг антибиотикларга сезгирлигини аниқлаш таҳлилларининг натижалари

уларнинг бир қатор антибиотикларга, жумладан пенициллингга (8%), цефалоспоринларга (цефтриаксонга – 21% и цефотаксимга - 22%), фторхинолонларга (31%), макролидларга (81%) ва триметоприм/сульфаметоксазолга (64%) чидамли эканлигини ҳамда хлорамфениколга бирорта чидамли штамм аниқланмаганлигини кўрсатди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ, РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И
ПАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭПИДЕМИОЛОГИИ,
МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАЗИТАРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

МУРТАЗАЕВА ЗИЁДАХОН БАДРИТДИНОВНА

**«КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ»**

14.00.10 - Инфекционные болезни

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

ТАШКЕНТ - 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при министерстве высшего образования, науке и инновациям за №B2020.3.PhD/Tib1420.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу (www.ziyo.net).

Научный руководитель: **Таджиева Нигора Убайдуллаевна**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Арипов Орифжон Абдумаликович**
доктор медицинских наук, доцент

Касимова Рано Иброхимовна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Самаркандский государственный
медицинский университет**

Защита состоится «___» _____ 2024 г. в ___ ч. на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской академии, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (Адрес: 100109, г.Ташкент, ул. Фаробий, 2. Тел./факс: +99871-150-78-25; email: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за № ___). Адрес: 100109, г.Ташкент, ул. Фаробий, 2. Тел./факс: +99871-150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года

(протокол рассылки № ___ от «___» _____ 2024 года)

Л. Н. Туйчиев

Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, д.м.н., профессор

Х. Ю. Ахмедова

Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней, д.м.н.

Г.А. Ибадова

Заместитель председателя научного семинара при
научном совете по присуждению
ученых степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным ведущих мировых научно-исследовательских центров, актуальность менингококковой инфекции (МИ) в настоящее время обусловлена тем, что она имеет внезапное развитие, тяжелое течение, а также является инфекционным заболеванием с высоким риском неблагоприятных исходов и летального исхода. По мнению экспертов ВОЗ, «...следующий рост заболеваемости МИ, по прогнозам, начнется в 2025 году...»¹ и это связано с периодичностью эпидемического процесса, который проявляется увеличением заболеваемости каждые 8-30 лет. При этом, повсеместная циркуляция возбудителя в виде бессимптомного носительства, воздушно-капельный путь передачи инфекции, серогрупповое разнообразие возбудителя и миграционные потоки лежат в основе периодической активизации эпидемического процесса МИ, что требует неотлагательного решения вопросов специфической профилактики МИ в соответствии с требованиями ВОЗ.

Во многих центрах мира проводятся ряд исследований, направленных на изучение клинических и эпидемиологических особенностей различных форм МИ. В связи с этим, особую актуальность приобретают изучение эпидемиологических особенностей и клинических проявлений менингококковой инфекции, зависимость их от серогруппы менингококков, изучение вирулентности и иммуногенности менингококков, обоснование развития генерализованных форм менингококковой инфекции, вызванные различными серогруппами *N. meningitidis* (*Nm*), изучение патогенетических особенностей генерализованных форм МИ, клинических и лабораторных особенностей МИ в зависимости от серогруппы *N.meningitidis*, обоснование развития неблагоприятных исходов, изучение взаимосвязи генетических и фенотипических особенностей менингококка с клиническими и лабораторными проявлениями МИ, изучение эффективности и безопасности вакцин против МИ.

В нашей стране проводятся комплексные меры по совершенствованию системы здравоохранения, в том числе особое внимание уделяется профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний. В связи с этим определены задачи «...повышения эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний»². Успешное решение этих задач позволит снизить частоту инвалидизации и смертности от заболеваний за счет использования современных технологий в диагностике и лечении различных

¹ <https://www.who.int/news/item/07-02-2022-executive-board-reviews-progress-in-the-implementation-of-the-global-road-map-on-defeating-meningitis-by-2030>

² Указ Президента Республики Узбекистан за №5590 от 7 декабря 2018 г. «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения»

инфекционных заболеваний населения, поднимая качество медицинской помощи на новый уровень.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» и №УП-60 29 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»; в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике и №ПП-215 «О дополнительных мерах по приближению к населению первичной медико-санитарной помощи и повышению эффективности медицинских услуг», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в сфере медицины.

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

Степень изученности проблемы. В настоящее время распространенность генерализованных форм менингококковой инфекции (ГФМИ) остается одной из наиболее актуальных проблем в связи с широким разнообразием клинических проявлений, высокой летальностью до 80% вследствие септического шока и развитием инвалидизации после перенесенного заболевания [Маркова К.В., Скрипченко Е.Ю., 2021]. Согласно результатам исследований, штаммы *N.meningitidis* характеризуются непрерывной изменчивостью из-за горизонтального генетического обмена между видами и внутри вида, который заключается в том, что *N.meningitidis* предоставляет возможность для появления новых вирулентных и/или угрожающих эпидемии клонов, вызывающих разнообразные клинические проявления и последствия [Глазкова, С. Э., 2011; Фитцджеральд Д., 2019]. По данным литературы, более чем в 90% случаев менингит у человека вызывается менингококками, относящимися к серогруппам А, В, С, W, Y, X [Ртищев А.Ю. и др., 2017; Скрипченко Е.Ю. и др., 2015; Halperin, S.A., 2012; J. Lucidarme, D.M. Hill, H.V. Bratcher et al.; 2015]. Также с помощью метода мультилокусного секвенирования с определением типа (MLST) *N.meningitidis* было обнаружено, что штаммы менингита могут быть объединены в однотипные и клональные комплексы на основе их антигенных и генетических характеристик. Согласно литературным данным, клональный комплекс cc11 *N.meningitidis* является гиперинвазивным, для которого характерны высокие показатели заболеваемости и смертности, а также способность вызывать вспышки и эпидемии. На сегодняшний день обнаружено, что менингококки, относящиеся к cc11, способны экспрессировать серогруппы С (*NmC*), *NmW*,

реже *NmB* или *NmY N.meningitidis* [P. Křížová, M. Honskus, Z. Okonji et al., 2015; M.J. Whaley, S.J. Joseph, A.C. Retchless et al., 2018].

Учитывая скорость миграционных процессов и распространенность МИ в Узбекистане, существует риск возникновения новых очагов вспышек заболеваемости МИ. Согласно данным Даминова Т.А., Гуйчиева Л.Н., Таджиевой Н.У. и др., появились сведения о том, что в последние годы имеют место случаи атипичной МИ. Клиническое разнообразие генерализованных форм МИ, отсутствие специфических симптомов в первые часы заболевания затрудняют раннюю диагностику, что в ряде случаев является причиной позднего обращения в стационар, развития осложнений и неэффективности реанимационных мероприятий. Но несмотря на то, что заболевание сопровождается острым, а иногда и молниеносным течением, зачастую знание современных клинических и эпидемиологических особенностей позволяет своевременно диагностировать инфекцию, правильно назначить неотложные меры и тем самым снизить риск неблагоприятных исходов [Ходжаев Ш.Х., Соколова И.А., 1978; Касимова Р.И., Мусабаев Е.И., 2002; Даминов Т.А. и др., 2020]. По данным авторов, исследования последних лет показали, что *N.meningitidis* сопровождается клиническими признаками, характерными для ГФМИ, вызываемого определенными серогруппами. При менингитах, вызванных *N.meningitidis* серогруппы *W135* в системе микроциркуляции паренхиматозных органов в стенках кровеносных сосудов наблюдаются специфические экссудативно-некротические изменения с доминированием некротических и гнойно-некротических очагов воспаления, в то время как при менингитах, вызванных другими серогруппами преобладало геморрагическое воспаление (Даминов Т.А. и Хаммуаль, 2020). Также было отмечено, что у реконвалесцентов с комбинированными формами МИ могут развиваться тяжелые резидуальные последствия, приводящие к инвалидизации: нейросенсорные судороги и резидуальная энцефалопатия.

Недостаточный объем данных о МИ указывает на необходимость продолжения исследований по этой проблеме. Поэтому ранняя диагностика МИ, определение эпидемических характеристик, природы возбудителя, разработка эффективных мер профилактики и лечения заболевания является одной из актуальных проблем современной инфектологии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательской работы научно-исследовательского учреждения, в котором была выполнена диссертация. Научное исследование проводилось в рамках проекта центра устойчивости к противомикробным препаратам Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний под названием «Обоснование использования стандартной диагностики для эпидемиологического контроля устойчивости к противомикробным препаратам» (2019-2021 гг.).

Цель исследования заключается в определении современных клинических и эпидемиологических характеристик менингококковой инфекции.

Задачи исследования:

выявление эпидемиологических аспектов менингококковой инфекцией на современном этапе;

клинико-лабораторная характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции в зависимости от серогрупповой принадлежности *N.meningitidis*;

обоснование использования двухфазных сред при бактериологическом выделении *N.meningitidis* из крови и ликвора при генерализованных формах менингококковой инфекции;

разработка алгоритма ранней диагностики генерализованной формы менингококковой инфекции с учетом клинико-лабораторных особенностей и в зависимости от серогрупповой принадлежности *N.meningitidis*, выделенных от больных.

В качестве объекта исследования были получены клинико-лабораторные и эпидемиологические данные от 118 пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии Ташкентской городской инфекционной клинической больницы в 2018-2020 годах с диагнозом «менингококковая инфекция».

Предметом исследования явилась кровь, ликвор, мазок из носоглотки, 118 штаммов *N.meningitidis*, выделенных из крови и ликвора.

Методы исследования. Для выполнения поставленных задач используются эпидемиологические (ретроспективный и оперативный анализ), клинические и лабораторные методы обследования, бактериологические (баканализатор, определение чувствительности методом Е-тест, выделенных микроорганизмов из гемокультур в двухфазных питательных средах), определение принадлежности возбудителей к серогруппам (реакция латексной агглютинации) и статистические (критерий Стьюдента и расчет P-value) методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в том, что:

доказано, что увеличение заболеваемости менингококковой инфекцией детей в возрасте до 1 года является неблагоприятным прогностическим критерием по заболеваемости МИ в регионах;

установлено, что серогруппа *NmA* выявлена в 97,4% ($p > 0,001$) случаях и с одинаковой частотой определялась у больных со среднетяжелой формой, тяжелой и крайне тяжелой формой заболевания;

установлено, что у 94,1% пациентов с генерализованной формой менингококковой инфекции развивались осложнения, летальный исход в 6,8% случаях, причем выделенные от больных с летальным исходом культуры *N.meningitidis* принадлежали серогруппам *NmW*, *NmA*, *NmC*.

установлены резистентные штаммы *N.meningitidis* к пенициллину (8%), цефалоспорином (цефтриаксону – 21% и цефотаксиму - 22%), фторхинолонам (31%), макролидам (81%) и триметоприм/сульфаметоксазолу (64%), к хлорамфениколу ни одного устойчивого штамма не выявлено.

Практические результаты исследования заключается в том, что:

Установлено, что исходы ГФМИ в зависимости от серогруппы менингококка характеризовались полным выздоровлением ($72,1 \pm 0,80\%$) при МИ, вызванной *NmA*, неполным выздоровлением ($20,7 \pm 0,43\%$) при МИ, вызванном *NmA*, *NmC* и летальным исходом ($7,2 \pm 0,25\%$) при МИ, вызванном *NmA*, *NmC*, *NmW135*;

эпидемическая вспышка заболеваемости менингококковой инфекцией в нашей республике прогнозируется в 2024 году (около 31 случая), 2037 году (около 29 случаев), в 2042 году (около 25 случаев) и с 2054 года по 2057 год от 21 случая до 52 случаев;

выявленные серогруппы *N.meningitidis* и прогноз эпидемической вспышки менингококковой инфекции позволили рекомендовать использование вакцин с содержанием серогруппы *NmA* или поливалентных конъюгированных вакцин против МИ в потенциальных группах риска;

использование двухфазных сред с инкубированием в автоматических анализаторах гемокультур, способствовало за короткое время выделить культуру *N.meningitidis*, существенно повышая эффективность бактериологического метода, сократить сроки выдачи результатов анализа, что позволило своевременно назначить адекватную антибактериальную терапию и снизить неблагоприятные исходы заболевания.

Достоверность результатов исследования обоснована тем, что в диссертации использованы методически корректные теоретические подходы и методики, достаточное количество пациентов, применены методы бактериологического, серологического, статистического анализа, обработанные на основе программного подхода к полученным данным, а также тем, что в диссертации использованы результаты исследований, полученные в ходе выполнения, были подтверждены компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется важностью ранней диагностики менингококковой инфекции с выделением возбудителя и определением серогруппы *Nm* для решения вопроса этиотропной терапии, мониторинга формирования резистентных штаммов *N.meningitidis* и качественного проведения эпиднадзора за менингококковой инфекцией с учетом серогрупповой принадлежности *N.meningitidis*, выделенных от больных.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что использование двухфазных сред с инкубированием в автоматических анализаторов гемокультур, способствовало за короткое время выделить культуру *N.meningitidis*, повысить эффективность бактериологического метода, сокращая время определения положительных посевов и, соответственно, сроков выдачи результатов анализа образцов, быстрое получение положительных результатов позволило вовремя назначить адекватную антибактериальную терапию, что в свою очередь помогает снизить смертность среди пациентов с МИ.

Внедрение результатов исследования. Согласно протоколу заседания 06/61 научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 25 сентября 2024 г.:

первая научная новизна: доказано, что увеличение заболеваемости менингококковой инфекцией детей в возрасте до 1 года является неблагоприятным прогностическим критерием по заболеваемости МИ в регионах, предложения включены в содержание методической рекомендации «Алгоритм диагностики менингококковой инфекции», утвержденный Министерством здравоохранения Республики Узбекистан от 14 декабря 2022 г. №8н-з/1496. Данная рекомендация была внедрена приказами № 464 от 22.12.2022 в инфекционной больнице Андижанской области и № 4 от 22.02.2023 инфекционной больницы Самаркандской области (заключение научно-технического совета Министерства здравоохранения от 25 сентября 2024 года за №06/61). *Социальная эффективность:* раннее выявление менингококковой инфекции позволяет своевременно лечить это заболевание у детей и взрослых, не допуская серьезных осложнений и летальных исходов. *Экономическая эффективность:* ранняя диагностика менингококковой инфекции, проведение эпидемиологического контроля, использование эффективных вакцин позволяют значительно снизить заболеваемость, предотвращать спорадические случаи и экономить бюджетные средства, затрачиваемые на смертность и инвалидизацию, которые могут развиваться после заболевания;

вторая научная новизна: установлено, что серогруппа NmA выявлена в 97,4% ($p > 0,001$) случаях и с одинаковой частотой определялась у больных со среднетяжелой формой, тяжелой и крайне тяжелой формой заболевания, предложения были включены в содержание методической рекомендации «Алгоритм диагностики менингококковой инфекции», утвержденный Министерством здравоохранения Республики Узбекистан от 14 декабря 2022 г. №8н-з/1496. Данная рекомендация была внедрена приказами № 464 от 22.12.2022 в инфекционной больнице Андижанской области и № 4 от 22.02.2023 инфекционной больницы Самаркандской области (заключение научно-технического совета Министерства здравоохранения от 25 сентября 2024 года за №06/61). *Социальная эффективность:* Выявление серогрупп возбудителя менингококковой инфекции *N.meningitidis* позволяет подобрать специфические вакцины для профилактики заболевания в республике и организовать мероприятия вакцинопрофилактики на правильной основе. *Экономическая эффективность:* внедрение профилактики менингококковой инфекции среди взрослых и детей с помощью специфических вакцин позволяет резко снизить заболеваемость, предотвратить спорадические случаи и сэкономить бюджетные средства, затрачиваемые на смертность и инвалидность, которые могут развиваться после заболевания;

третья научная новизна: установлено, что у 94,1% пациентов с генерализованной формой менингококковой инфекции развивались осложнения, летальный исход в 6,8% случаях, причем выделенные от больных с летальным исходом культуры *N.meningitidis* принадлежали серогруппам

NmW, NmA, NmC, предложения были включены в содержание методической рекомендации «Алгоритм диагностики менингококковой инфекции», утвержденный Министерством здравоохранения Республики Узбекистан от 14 декабря 2022 г. №8н-з/1496. Данная рекомендация была внедрена приказами № 464 от 22.12.2022 в инфекционной больнице Андижанской области и № 4 от 22.02.2023 инфекционной больницы Самаркандской области (заключение научно-технического совета Министерства здравоохранения от 25 сентября 2024 года за № 06/61). *Социальная эффективность*: при раннем выявлении менингококковой инфекции бактериологическое выявление возбудителя, определение чувствительности к противомикробным препаратам позволяет своевременно проводить этиотропное лечение заболевания у детей и взрослых, до наступления тяжелых осложнений и летальных исходов, и предотвращать заболевание. *Экономическая эффективность*: ранняя диагностика менингококковой инфекции, проведение эпидемиологического контроля, использование эффективных вакцин позволяют значительно снизить заболеваемость, предотвращать спорадические случаи и экономить бюджетные средства, затрачиваемые на смертность и инвалидизацию, которые развиваются после заболевания;

четвертая научная новизна: установлены резистентные штаммы *N.meningitidis* к пенициллину (8%), цефалоспорином (цефтриаксону – 21% и цефотаксиму - 22%), фторхинолонам (31%), макролидам (81%) и триметоприм/сульфаметоксазолу (64%), к хлорамфениколу ни одного устойчивого штамма не выявлено. Предложения включены в содержание методической рекомендации «Алгоритм диагностики менингококковой инфекции», утвержденный Министерством здравоохранения Республики Узбекистан от 14 декабря 2022 г. №8н-з/1496. Данная рекомендация была внедрена приказами № 464 от 22.12.2022 в инфекционной больнице Андижанской области и № 4 от 22.02.2023 инфекционной больницы Самаркандской области (заключение научно-технического совета Министерства здравоохранения от 25 сентября 2024 года за №06/61). *Социальная эффективность*: раннее выявление возбудителя менингококковой инфекции, изучение чувствительности штаммов *N.meningitidis* к противомикробным препаратам дает возможность подбора эмпирической антибактериальной терапии при лечении пациентов, профилактики развития резистентности к возбудителю, снижения тяжелых осложнений и летальных исходов. *Экономическая эффективность*: применение антимикробных препаратов с высокой чувствительностью к выявленным штаммам менингита позволяет эффективно проводить химиопрофилактику заболевания, проводить рациональную антибактериальную терапию при лечении, сэкономить бюджетные средства, затрачиваемые на возможные осложнения, летальный исход и инвалидизацию.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ. Из них 5 журнальных статей, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежном журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем текстового материала составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, указаны цель и задачи, объект и предмет исследования, соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологии республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику здравоохранения, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные представления о менингококковой инфекции (обзор литературы)**», проведен подробный анализ зарубежной и отечественной литературы, отражающий современные представления о состоянии изучаемой проблемы. Проанализированы данные о серогрупповой структуре выделенных от больных клинических штаммов *N.meningitidis*, показана значимость эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией, представлены современные данные клинико-эпидемиологических особенностей менингококковой инфекции, клинико-диагностические аспекты генерализованных форм менингококковой инфекции, а также отражены основные методы диагностики, лечения и специфической профилактики менингококковой инфекции.

Во второй главе диссертации «**Материал и методы исследования по клинико-эпидемиологическим особенностям менингококковой инфекции на современном этапе**» представлен дизайн исследования и приведена характеристика материалов и методов исследований. Указаны данные о достаточном объеме и правильности методов исследования, о формировании отдельных групп исследования и соответствующих им групп сравнения. Представлены использованные общеклинические, лабораторные, инструментальные, бактериологические, серологические, молекулярно-биологические и статистические методы исследования. Данное исследование проведено в Городской клинической инфекционной больнице №1 г. Ташкента, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском

центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний.

Проведен ретроспективный анализ данных заболеваемости МИ в Узбекистане за период 1990-2020 гг. (данные Санэпидкома и ГКИБ №1). Для прогнозирования эпидемиологической ситуации в республике использована программа на основе экспоненциальной модели TBATS. Объектом проспективного исследования были 118 пациентов с генерализованной формой МИ в возрасте от 40 дней до 77 лет. Всем пациентам с МИ проводилось исследование общего анализа крови, мочи, развернутый биохимический анализ крови, включающий в себя общий билирубин, альбумин, глюкозу, амилазу, мочевины, креатинин, общий белок, аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, кальций, натрий, калий, хлориды, С-реактивный белок (СРБ). Рутинные исследования спинномозговой жидкости (СМЖ) включали подсчет и дифференциацию клеток, исследование уровня белка, глюкозы, калия, натрия, хлоридов. Синдром воспалительных изменений СМЖ подтверждался наличием нейтрофильного плеоцитоза, снижением уровня глюкозы. Сроки санации СМЖ (нормализацию плеоцитоза, отсутствие возбудителя) рассматривали в качестве одного из критериев характера течения МИ. Этиологическая верификация заболевания проводилась в бактериологической лаборатории ГКИБ № 1, путем выделения культуры *N. meningitidis* культуральным методом (материалом служила кровь, спинномозговая жидкость, носоглоточная слизь).

Кровь для микробиологических исследований у больных забиралась из локтевой вены во флаконы, с двухфазной системой HiCombi (HiMedia, Индия), состоящей из 20 мл агара и 40 мл бульона. Посев крови во флаконы и инкубацию выполняли в соответствии с инструкциями производителей. Определение серогруппы *N. meningitidis* проводилось путем использования серологических типоспецифических сывороток – латексагглютинацией (Пасторекс менингитидис, Biorad, *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae serotum b*, *Neisseria meningitidis серогруппы A, B/E.coli K1, C, Y/W 135* и *Streptococcus agalactiae* группа B)

Проведение исследования было одобрено Независимым Этическим комитетом МЗ РУз. Полученные данные предоставлялись с описанием абсолютных величин и процентных показателей. Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента с вычислением вероятности ошибки. Проводилась проверка распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Результаты исследования оценивали с использованием методики для малых выборок.

В третьей главе «**Эпидемиологическая характеристика менингококковой инфекции**» представлены результаты оценки распространенности менингококковой инфекции. Так, определена неравномерность заболеваемости МИ при ретроспективном анализе интенсивных показателей менингококковой инфекции в различных регионах Узбекистана в 1990-2020 годах. Среднегодовалые показатели

менингококковой инфекции среди всего населения республики варьировали от 6 случаев в год (в 2018 году) до 149 случаев (в 2019 году). При этом интенсивный показатель не превышал 0,4. Годовые абсолютные показатели выявления МИ в республике составили 219 в 1997 г. и 250 в 2001 г., при этом относительно высокий годовой интенсивный показатель составил 0,93 и 1,0 соответственно.

Сравнительный анализ проведенных исследований показал, что с 1997 по 2001 год заболеваемость МИ в стране не превышала 0,3-0,2 на 100 000 населения, однако с января 2019 года выявлен резкий рост заболеваемости: зарегистрировано 149 случаев МИ. (Рис.1).

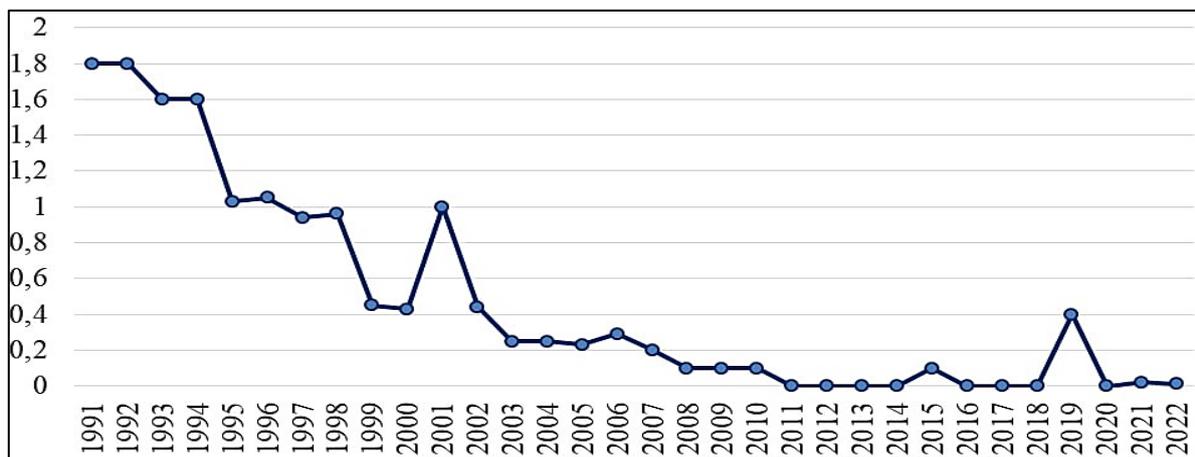


Рис. 1. Многолетняя заболеваемость менингококковой инфекцией в республике (1990-2021 гг., межд. на 100 000 населения)

Анализ случаев заболевания в регионах республики за рассматриваемый период (1990-2021 годы) показал, что большую часть больных в г.Ташкенте и в Ташкентской области составляют дети.

Приведены средние многолетние данные о заболеваемости менингококковой инфекцией среди всего населения г.Ташкента, Ташкентской области и Республики Каракалпакстан с 2012 по 2021 год. Установлено, что заболеваемость менингококковой инфекцией не была равномерной в анализируемых регионах. Средний многолетний уровень заболеваемости менингококковой инфекцией в общей популяции варьирует от 6 случаев в год (2018 г.) до 149 случаев в год (2019 г.). В г.Ташкенте за этот период наблюдалось отсутствие зарегистрированных случаев заболевания в 2013 году до 114 зарегистрированных случаев в 2019 году, что составило 76,5% от числа случаев заболевания по республике. Изменения в Ташкентской области за этот период включают отсутствие больных в 2012-13 годах; 2016-2018; в 2020-2021 годах абсолютные показатели выросли до максимального уровня, в частности, в 2019 году - до 24 случаев этот показатель составил 16,1% от общероссийского уровня. Наблюдение за динамикой заболеваемости МИ в Республике Каракалпакстан выявило стабильно низкий уровень показателей (от 0 случаев в 2012 и 2020 годах до 5 случаев в 2017 году) на протяжении всего периода анализа. В 2019 году в Каракалпакстане зарегистрировано всего 3 случая МИ при общем росте заболеваемости по республике.

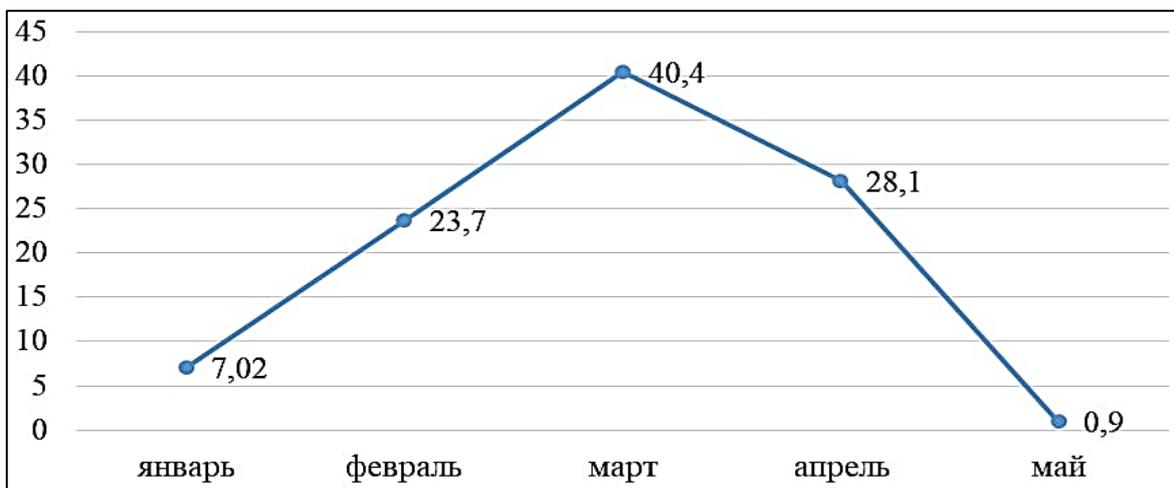


Рис. 2. Распределение больных МИ по месяцам госпитализации (%)

Социально-профессиональный состав больных МИ составляли рабочие-строители (27/23,7 %), школьники (24/21,1 %), студенты (11/9,6 %), дошкольники, посещающие дошкольные образовательные учреждения 10 (8,8 %), однако большинство больных были неорганизованными лицами (временно безработные, домохозяйки 28; 24,6%) и другие.

Экспоненциальная модель TBATS использовалась для прогнозирования эпидемического роста МИ в последующие годы. В нем анализ многолетних регистров менингококковой инфекции в Узбекистане позволил с помощью экспоненциальной модели TBATS спрогнозировать вероятность внезапного роста заболеваемости МИ. Эта модель прогнозирует временные ряды со сложными многосезонными закономерностями, используя экспоненциальное сглаживание. (Т – тригонометрическая сезонность; Б – преобразование Бокса-Кокса, А – ошибки ARIMA, Т – тренд, S – сезонные компоненты) (рис. 3).

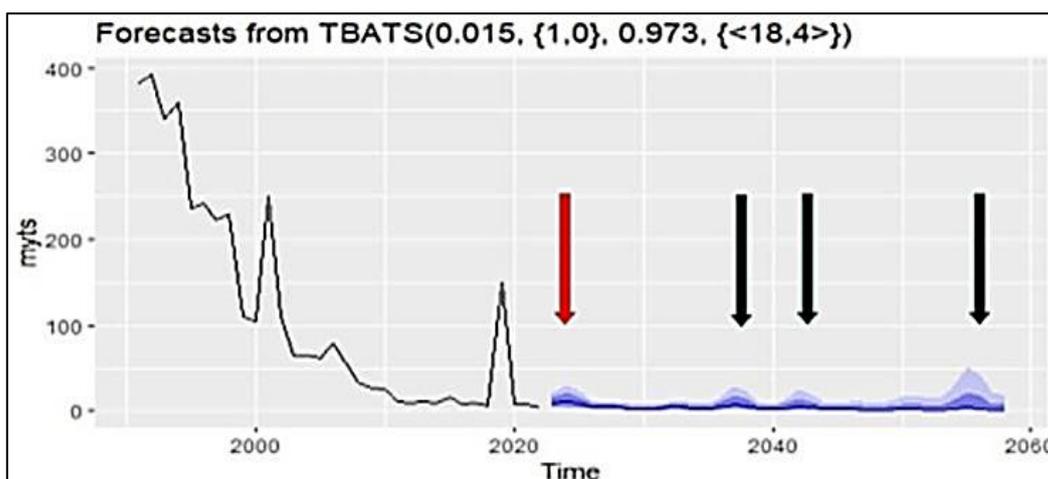


Рис. 3. Результаты прогнозирования заболевания на основе экспоненциальной модели TBATS

При прогнозировании менингококковой инфекции на 25 лет по экспоненциальной модели TBATS эпидемический подъем менингококковой инфекции в нашей республике произойдет в 2024 г. (около 31 случая), в 2037 г. (около 29 случаев), в 2042 г. (около 25 случаев) и с С 2054 по 2057 год прогнозируется от 21 до 52 случаев.

В заключение следует отметить, что эпидемиологическая ситуация по МИ в Узбекистане имеет черты межэпидемического периода, установлено, что высок процент детей в возрасте 7-14 лет (17,9%) и взрослых в возрасте 20-29 лет (17,9%), а в республике в 2024 г., в 2037 г. прогнозируется эпидемический подъем заболеваемости менингококковой инфекцией в 2042 г., с 2054 по 2057 г., что требует своевременного проведения мероприятий по профилактике МИ.

В данном исследовании проанализирована заболеваемость МИ в эпидемиологических данных 118 больных в возрасте от 40 дней до 77 лет, находившихся на лечении по поводу генерализованной формы менингококковой инфекции (ГФМИ) в Клинической инфекционной больнице № 1 г. Ташкента в периоде январь-май 2019г. При этом, согласно возрастному анализу больных, пораженных ГФМИ, наибольшая заболеваемость наблюдалась среди взрослых 20-29 лет (39,8%) и детей 7-14 лет (17,9%) (рис. 4).

92 (78%) пациентов были из г.Ташкента, а остальные 26 (22%) были гражданами разных регионов Узбекистана. Более чем в 50% случаев фиксировалось общение внутри семьи, а также было установлено, что в больницу поступали несколько детей из одной семьи, иногда вместе с родителями. Социально-профессиональный состав пострадавших от МИ составили строители (27/22,8%), школьники (33/27,9%), студенты (15/12,7%) и другие.

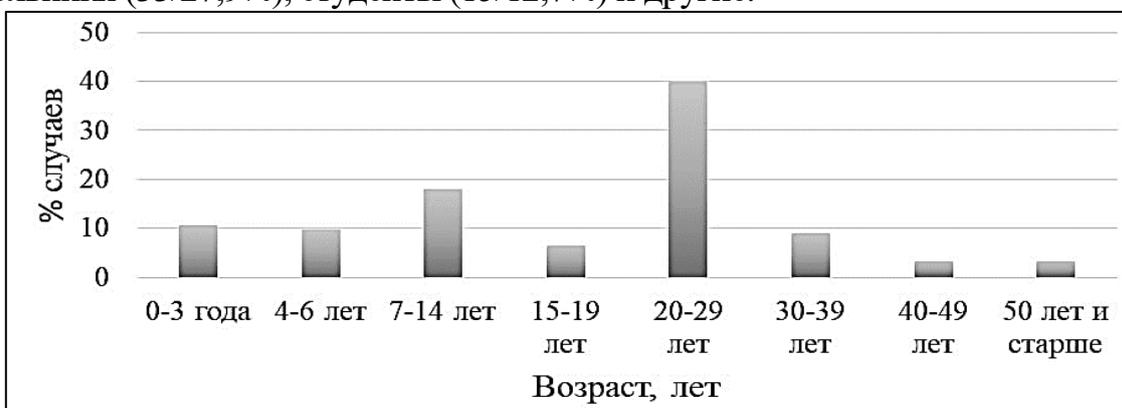


Рис. 4. Анализ больных генерализованной формы менингококковой инфекцией (ГФМИ) по возрастным группам (n = 118)

Среди клинических форм ГФМИ основную долю занимала смешанная форма, которая была зафиксирована у 68 (57,6%) больных. Следует отметить, что у всех молодых людей на одном уровне встречались разные клинические формы.

При анализе последствий МИ у обследованных больных в качестве важных факторов, вызывающих неприятные последствия заболевания, были отмечены возраст больного (дети до 1 года) и позднее обращение за медицинской помощью. Установлено, что в 63 (53,3%) случаях больные обращались за медицинской помощью в течение первых 12 часов от начала заболевания, а в 55 (46,7%) случаях - в течение 2-х суток. Но анализ длительности госпитализации показал, что 52% больных были госпитализированы при первом обращении, 36% - при повторном вызове скорой помощи, 12% - были вызваны повторно и госпитализированы только после осмотра в приемном покое или врачи общей практики.

По результатам исследований по серотипированию *N. meningitidis* выделенных от больных с ГФМИ выявлено, что периода роста заболеваемости основным возбудителем МИ являлся *N. meningitidis* серотип А (99,1%) (рис. 5).

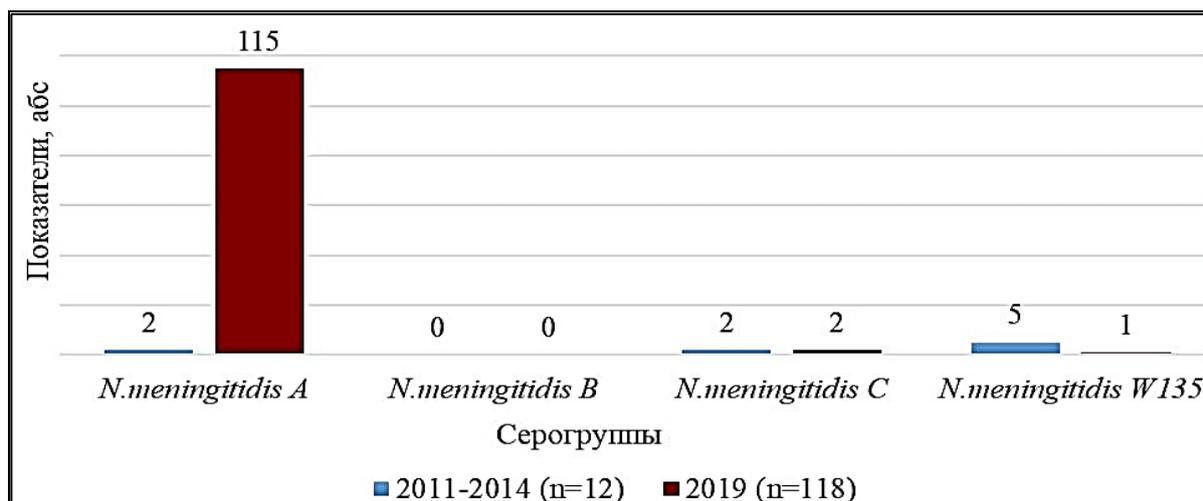


Рис. 5. Серогруппы *N. meningitidis*, выделенные от пациентов с генерализованной формой МИ

Результаты нашего исследования показали, что с начала периода роста заболеваемости (январь 2019г.) ведущее место занимала *N.meningitidis* серогруппы А (97,4%), *N.meningitidis* серогруппы С - 1,7%, и только один случай (0,9 %) выявлен штамм менингококка, специфичный для серогруппы *N. meningitidis W135*. Следует отметить, что заболеваемость МИ в мире в последнее десятилетие остается на стабильном уровне, а периодический рост заболеваемости связывают со сменой ведущей серогруппы возбудителя МИ и снижением коллективного иммунитета. Летальность при этом остается высокой (до 15%), причем этот показатель связан как с тяжестью патологического процесса и клинико-диагностическими ошибками, так и с поздней госпитализацией больных и несвоевременным проведением соответствующего комплексного лечения. В то же время внимание к МИ указывает на его широкое распространение в мире, обусловленное высокой активностью миграций, путешествий и паломничества, а значит, и генетической изменчивостью возбудителя и необходимостью соответствующей специфической профилактики.

В четвертой главе диссертации под названием «**Клиническая характеристика менингококковой инфекции на современном этапе**» изложены результаты наблюдения за 118 больными, поступившими в стационар с генерализованной формой менингококковой инфекции в клинической инфекционной больнице № 1 города Ташкента.

Анализ возраста пациентов в динамике показал, что самому младшему было 40 дней от рождения, а самому старшему – 77 лет. 50 (42,4%) пациентов, включенных в исследование, относились к группе пациентов до 18 лет (средний возраст $6,9 \pm 0,6$), 68 (57,6%) пациентов относились к группе взрослых (средний возраст $27,4 \pm 0,6\%$). В обеих группах было больше пациентов мужского пола (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст/пол	Всего пациентов		Дети до 18 лет		Взрослые		Достоверность разницы
	абс.	%, M±m	абс.	%, M±m	абс.	%, M±m	
Мужчины	86	72,9±0,78	31	62±1,11	55	80,8±1,09 *	P<0,05
Женщины	32	27,1±0,48	19	38±0,87	13	19,1±0,53 *	P>0,05
Всего	118	100	50	42,37±0,6	68	57,63±0,87	P>0,05
Средний возраст	18,7±1,2		6,9±0,6		27,4±1,3*		

Примечание * - R<0,05 - статистически значимая разница по сравнению с детской группой.

Анализ возрастной группы детей, находящихся под наблюдением, показал, что наибольшую часть среди больных составляли дети в возрасте от 1 до 6 лет (44,0%) и 7-12 лет (36,0%). По данным анализа встречаемости этого заболевания среди взрослых, среди взрослых наибольшее количество больных было моложе 30 лет (80,9%), менее 31-60 лет (16,2%) и только 2,9% были старше 60 лет.

Взрослые чаще жаловались на головные боли, чем дети (68; 57,6% и 48; 40,7% соответственно), при этом пациентов больше беспокоили головные боли (116; 98,3%). Утомляемость (117; 99,2%) беспокоило взрослых достоверно чаще (68; 57,6%), чем детей (49; 41,5%) (P<0,05). Тошнота и рвота встречались у (112; 94,9%) и (108; 91,5%) случаев соответственно, при этом взрослые на 1,5 раза чаще жаловались на тошноту (68; 57,6%) по сравнению с детьми (44; 37,3%). Рвота также чаще встречалась у взрослых (64; 54,2%), чем у детей (44; 37,3%). У более 85% больных выявлялись высыпания на коже, при этом у взрослых (58; 49,2%) этот симптом определялся достоверно чаще, чем у детей (43; 36,4%) (P<0,05).

При поступлении в стационар 55,1% (65) больных жаловались на повышение температуры тела, этот симптом беспокоил как детей (32; 27,1%), так и взрослых (33; 28,0%). Боль в горле и кашель выявлялось всего у 57,6% и 53,4% больных. Кашель встречался чаще у взрослых, а боль в горле – достоверно реже у взрослых (33; 28,0% и 32; 27,1% соответственно, P<0,05), у детей наблюдалось обратное (30; 28,0% и 32 соответственно, P<0,05; 25,4% и 36, P<0,05).

При выяснении анамнеза заболевания выяснилось, что большинство больных обратились в стационар на 2-й день заболевания (58; 49,2%). Также зафиксированы обратившиеся в больницу на 4-й день болезни (12; 10,2%), на 6-й день (2; 1,7%) и по одному случаю на 7-й и 8-й день (0,8%).

При поступлении больных в больницу было установлено, что 75 (63,6%) больных находились в сознании, 31 (26,3%) - без сознания, 12 (10,2%) - без сознания. При этом случаи потери сознания в виде обмороков и бессознательного состояния достоверно чаще встречались во взрослой группе (23; 19,5% и 10; 8,5% соответственно). Среди детей случаев потери сознания было значительно меньше (8; 6,8% и 2; 1,7% соответственно, P < 0,05).

По степени тяжести МИ у детей (n =50) находились преимущественно в тяжелом (41; 82,0%) и крайне тяжелом (8; 16,0%) состоянии. Большую часть детей в тяжелом состоянии составили дети, посещающие школьные и дошкольные образовательные учреждения (34; 68,0%), при этом детей в крайне тяжелом состоянии выявлено больше среди дошкольников, из них 6 не посещали ДООУ и их возраст составлял от 1 до 3 лет.

Все дети были госпитализированы в отделение реанимации, а больные с тяжелым МИ находились там в среднем $1,5 \pm 0,6$ дня, при этом наибольшая продолжительность пребывания в отделении реанимации у этих детей составила 6 дней. Больные в критическом состоянии дольше находились в отделении интенсивной терапии на $3,61 \pm 0,47$ и находились на лечении в этом отделении максимум 12 дней. Трое из всех пациентов в критическом состоянии умерли в день поступления в больницу. У остальных больных заболевание закончилось выздоровлением.

При распределении пациентов с ГФМИ по тяжести заболевания и выделению из них *N. meningitidis* (*Nm*) было обнаружено, что серогруппа А (*Nm*) выделялась с одинаковой частотой у пациентов со среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания (Табл.2).

Таблица 2

Распределение обследованных больных по тяжести заболевания и принадлежности к серогруппам *Nm* (n=118)

Степень тяжести	<i>NmA</i> (n=115)	<i>NmC</i> (n=2)	<i>NmW135</i> (n=1)	Всего абс./ %
Средне-тяжелая	6/5,2	1	–	7/5,9
Тяжелая	89/77,4	1	–	90/76,3
Крайне тяжелая	20/17,4	–	1	21/17,8

Все взрослые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, где у пациентов с тяжелым МИ средняя продолжительность пребывания в стационаре составляла $3,43 \pm 0,41$ дней и максимум 11 дней, а у пациентов в критическом состоянии - в среднем $4,38 \pm 1,12$ дней в отделении интенсивной терапии. максимальная продолжительность лечения составляла 6 дней. Exitus lethalis возник у 5 больных в критическом состоянии на фоне отека головного мозга, инфекционно-токсического шока 3 степени и синдрома ДВС.

По клинико-лабораторным данным у всех крайне тяжелых больных (21; 100%) диагностирована смешанная форма «Менингококковый менингит + Менингококцемия», при тяжелом течении заболевания (n=90) в 68 (75,6%) случаях наблюдалась смешанная форма. МИ, в 13 (14,4%) случаях - «Менингококцемия» и в 9 (10,0%) случаях - менингит. Смешанная форма МИ встречалась в 1,3 раза чаще у взрослых с тяжелым течением заболевания, чем у детей. Диагноз «Менингококцемия» чаще устанавливался при тяжелом МИ у детей (9; 10,0%), чем у взрослых (4; 4,4%). Диагноз «Менингит» установлен в 5 (5,6%) случаях у детей с тяжелым МИ и в 4 (4,4%) случаях у взрослых.

При анализе основных жалоб больных с тяжелым МИ при поступлении в стационар у взрослых отмечались головная боль и тошнота ($54,4 \pm 0,78$), рвота

(52,2±0,76), судороги (14,4±0,40%), сыпь на теле (46,7)±0,72%), недомогание (54,4±0,78%) по сравнению с детьми (соответственно 44,4±0,70; 41,1±0,67; 4,4±0,22; 38,9±0,66; 44,4±0,70%) оказались более специфичными. Повышение температуры тела (32,2±0,60 против 23,3±0,51% соответственно) и боль в горле (33,3±0,61 против 25,6±0,53% соответственно) у детей с тяжелым МИ по сравнению со взрослыми наблюдались чаще, а кашель беспокоил как детей, так и детей. взрослые одинаково (27,8±0,55 %) (Рис.6).

При анализе встречаемости объективных симптомов МИ наиболее частыми симптомами являются: сыпь (107; 90,7%), достоверно чаще встречающаяся у взрослых (63; 53,4%), чем у детей (44; 37,3%), цианоз носогубного треугольника (65; 55,1%), в 2,3 раза чаще у взрослых (45; 38,1% у взрослых, 20; 16,9% у детей).

Субфебрильная лихорадка встречалась с одинаковой частотой в обеих группах - детей и взрослых (41; 34,7% и 40; 33,9% соответственно, P>0,05). Тахипноэ (97; 82,2%) наблюдалось сравнительно часто у больных МИ, причем этот симптом отмечался чаще у взрослых (66; 55,9%), чем у детей (31; 26,3%) (2 раза).

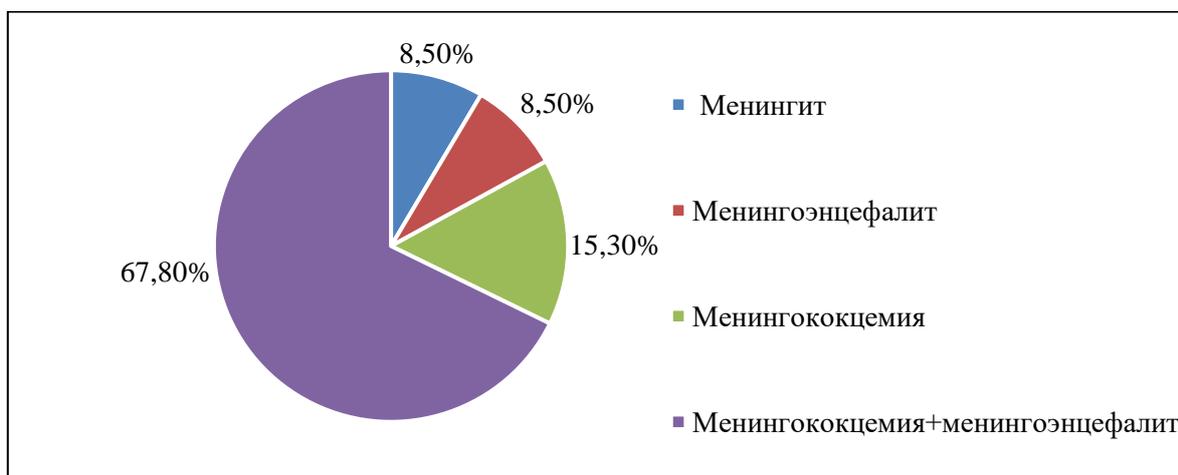


Рис. 6. Распределение больных по клинической форме менингококковой инфекции

Тахикардия была характерна как для взрослых, так и для детей (у детей – более 100 ударов в минуту 37; 31,4% случаев, у взрослых более 90 ударов 31; в 26,3% случаев P<0,05).

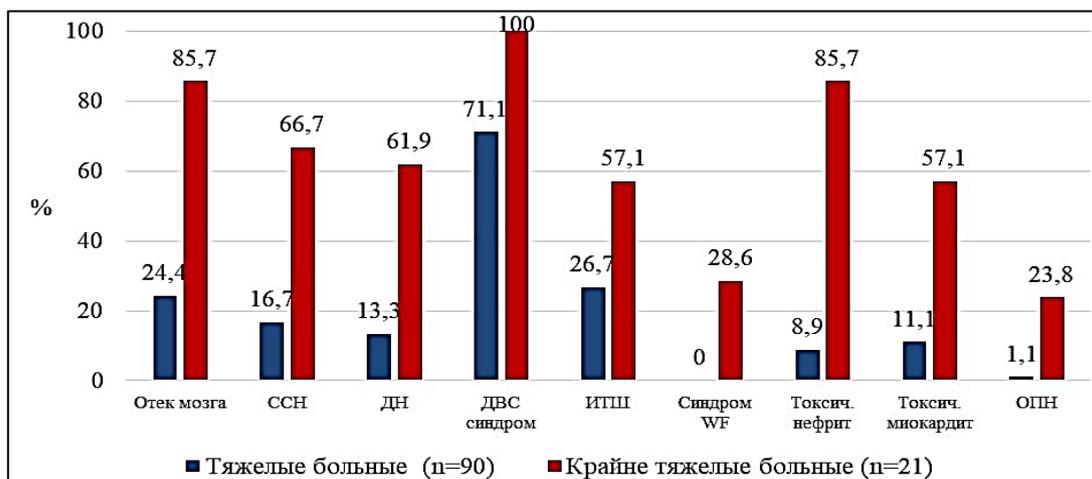
При тяжелой менингококковой инфекции объективное обследование больного при поступлении в стационар. Геморрагические высыпания встречались у 88,9% больных, у взрослых - у 91,8% (45 больных), у детей - у 85,4% (35 больных), цианоз губно-носового треугольника отмечался у 52 (57,8%) больных с тяжелым МИ, у большинства из них были взрослые (39; 43,3%), у детей этот симптом встречался в 3 раза реже (13; 14,4%). Повышение температуры тела до 38⁰С отмечено у 50 (55,6%) больных, большинство из них было характерно для детей (29; 32,2%), меньше – для взрослых (21; 23,3%). Температура 38,0-39,5⁰С наблюдалась у 8 детей (8,9%) и 5 взрослых (5,6% от общей группы). Гипотония также встречалась сравнительно часто (65; 72,2%), причем чаще встречалась у детей (39; 43,3%), чем у взрослых (26; 28,9%), сухость языка у всех пациентов (100%) и у 48 пациентов (53,3%) отмечалась

гиперемия зева, которая регистрировалась в два раза чаще у детей (32; 35,6%), чем у взрослых (16; 17,8%).

Нами проведен сравнительный анализ продолжительности выявленных у обследованных больных взрослых и детей МИ клинических симптомов при тяжелом течении заболевания. Слабость беспокоила всех больных (100%) и продолжалась на протяжении в среднем $14,0 \pm 0,47$ дней у взрослых (максимально 16 дней) и $12,6 \pm 0,52$ дней у детей (до 15 дней). Головная боль также наблюдалась у всех больных, длительность в среднем у взрослых - $9,7 \pm 0,46$ дней (в основном 7-12 дней) и $7,4 \pm 0,36$ дней у детей (в основном 7-10 дней). Мелкоточечная сыпь, которая у взрослых наблюдалась у 83,8% взрослых и у 86,0% детей, сохранялась дольше у взрослых (в среднем $8,3 \pm 0,44$ дня, в основном от 5 до 12 дней), чем у детей ($6,3 \pm 0,26$ дней, в основном от 5 до 7 дней). Геморрагическая сыпь наблюдалась у взрослых (83,8%) и детей (80,0%) практически с такой же частотой, как и мелкоточечная, но сохранялась у дольше - у взрослых $8,7 \pm 0,52$ и у детей $6,5 \pm 0,53$ дней. Также довольно длительно больных как взрослых с тяжелым течением МИ, так и детей беспокоила сухость губ ($10,1 \pm 0,43$ и $9,0 \pm 0,37$ дней, соответственно)

Нами проведен анализ встречаемости осложнений у обследованных больных с ГФМИ. Наиболее частым осложнением для пациентов с МИ является отек мозга и ДВС синдром ($36,0 \pm 0,57\%$ и $76,6 \pm 0,83\%$, соответственно), при том, что у больных с крайне тяжелым течением отек отмечен у $85,7 \pm 2,01\%$, в основном ($47,6 \pm 1,50\%$) 3 степени и у $100,0 \pm 2,17\%$ ДВС синдром, тогда как у обследованных нами больных МИ с тяжелым течением отек мозга регистрировался в $24,4 \pm 0,52\%$, причем в основном ($14,4 \pm 0,40\%$) 1 степени и у $71,1 \pm 0,89\%$ ДВС синдром.

Инфекционно -токсический шок (ИТШ) достоверно преобладал в группе пациентов с крайне тяжелым течением ($57,1 \pm 1,64$ в сравнении с тяжелым течением $26,7 \pm 0,54\%$). При этом наиболее часто встречался ИТШ 3 степени ($38,1 \pm 1,34\%$), тогда как к у больных с тяжелым течением достоверно чаще наблюдался ИТШ ($23,3 \pm 0,51\%$) 1 степени (рис. 7).



Примечание: *- $R < 0,05$ – статистически значимая разница при сравнении показателей пациентов с разной степенью тяжести

Рис. 7. Частота осложнений у обследованных больных ГФМИ

Синдром WF встречался у обследованных наших больных только в группе больных с МИ с крайне тяжелой формой заболевания ($28,6 \pm 1,16\%$).

Почечные осложнения в виде токсического нефрита или нефропатии были также выявлено в преобладающем большинстве случаев у больных с крайне тяжелым течением ($85,7 \pm 2,01\%$), нежели с тяжелым ($8,9 \pm 0,31\%$) ($P < 0,05$). Аналогичная картина наблюдалась в отношении токсического миокардита ($57,1 \pm 1,64$ и $11,1 \pm 0,35\%$, соответственно) и мозговой комы ($23,8 \pm 1,06$ и $6,7 \pm 0,27\%$, соответственно) ($P < 0,05$). Следует отметить, что мозговая кома была больше представлена комой 2-3 степени тяжести.

Такая же тенденция отмечена и относительно таких осложнений МИ, как острая печеночная недостаточность (ОПН) ($23,8 \pm 1,06$ и $1,1 \pm 0,11\%$, соответственно), как и энцефалит ($38,1 \pm 1,34$ и $1,1 \pm 0,11\%$, соответственно), которые достоверно чаще выявлялись у больных с крайне тяжелым течением заболевания.

В таблице 3 показано распределение больных обеих возрастных групп в нашем наблюдении по тяжести и исходам МИ. Как видно из таблицы, у больных обеих возрастных групп летальный исход наблюдался только при крайне тяжелом течении заболевания, однако достоверно это состояние наблюдалось чаще в группе взрослых (соответственно $14,3 \pm 0,82$ и $23,8 \pm 1,06\%$). Неполное выздоровление отмечалось как в группе с тяжелым течением заболевания, так и в группе с крайне тяжелым течением заболевания, при этом неполное выздоровление встречалось с одинаковой частотой ($10,0 \pm 0,33\%$) как во взрослой, так и у детей больных с тяжелой формой МИ. однако при более тяжелом течении заболевания неполное выздоровление чаще наблюдалось среди взрослых ($4,8 \pm 0,48$ против $19,1 \pm 0,95\%$ соответственно, $P < 0,05$). При этом полное выздоровление больных наблюдалось с большей частотой среди взрослых пациентов в тяжелом состоянии во всех группах ($35,6 \pm 0,63$ и $44,4 \pm 0,70\%$ соответственно), а в группе больных в очень тяжелом состоянии как у взрослых и детей (по $19,1 \pm 0,95\%$ в каждой группе) общее выздоровление составило лишь $38,1 \pm 1,34\%$.

Таблица 3

Распределение обследованных больных по исходам МИ в зависимости от серогрупповой принадлежности *N. meningitidis* (n=118)

Тяжесть заболевания	Всего пациентов n=111			Тяжелая форма МИ (n =90)			Крайне тяжелая форма МИ (n =21)		
	Nm	абс.	%, M±m	Nm	абс.	%, M±m	Nm	абс.	%, M±m
Летальный исход	NmA NmC NmW	8	$7,2 \pm 0,25$	-	-	-	NmA NmC NmW	$\frac{3}{5}$	$\frac{14,3 \pm 0,82}{23,8 \pm 1,06}$
Неполное выздоровление	NmA NmC	23	$20,7 \pm 0,43$	NmA NmC	$\frac{9}{9}$	$\frac{10,0 \pm 0,33}{10,0 \pm 0,33}$	NmA	$\frac{1}{4}$	$\frac{4,8 \pm 0,48}{19,1 \pm 0,95}$
Полное Выздоровление	NmA	80	$72,1 \pm 0,80$	NmA	$\frac{32}{40}$	$\frac{35,6 \pm 0,63}{44,4 \pm 0,70}$	NmA	$\frac{4}{4}$	$\frac{19,1 \pm 0,95}{19,1 \pm 0,95}$

Примечание: частота записи у детей в числителе, частота записи у взрослых в знаменателе ; * - $P < 0,05$, разница достоверна по сравнению с детской группой.

Благодаря проведенному исследованию установлено, что пациенты с ГФМИ с летальным исходом поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) минуя приемное отделение в крайне тяжелой форме заболевания. Нарушение сознания (оглушение, сопор, кома) диагностировано в 84% (n=21) случаев. У всех пациентов отмечалось быстрое нарастание интоксикации и в 92% случаев (n=23) геморрагической сыпи. У всех больных с летальным исходом отмечались головные боли, тошнота, рвота, обильная сливная геморрагическая сыпь, судороги, цианоз носогубного треугольника, наблюдались все очаговые проявления поражения головного мозга. В неврологическом статусе менингеальная симптоматика была выявлена в 88,0% случаев, очаговая неврологическая симптоматика у всех больных данной группы. Вместе с выявлением менингеальных симптомов, в 87,5% выявлялись патологические рефлекссы Бабинского, Оппенгейма и Гордона, которые не определялись у остальных обследованных нами больных с МИ. Благодаря исследованию установлено, что у пациентов с ГФМИ с летальным исходом установлена смешанная форма МИ (МКЦ + менингит).

Таким образом, установлено, что клинические проявления ГФМИ у обследованных детей и взрослых различались в зависимости от возраста, наличия сопутствующих заболеваний, от времени госпитализации, а также от серогрупповых особенностей *Nm*. Заболевание, вызванное *NmW135* (1 случай), характеризовались подострым началом, быстрым развитием симптомов тяжелой формы заболевания с развитием инфекционно-токсического шока и отека головного мозга с неблагоприятным исходом заболевания. Серогруппа *NmA* (97,4%, $p < 0,001$) с одинаковой частотой определялась у больных с среднетяжелой формой, тяжелой и крайне тяжелой формой заболевания. При этом клиническая картина у детей младшего возраста (0-5 лет) характеризовалась острым началом с менингеальной симптоматики и геморрагической сыпи, у взрослых больных развитие сыпи сопровождалось в течение 5 дней, с последующим быстрым формированием множественных геморрагических элементов сыпи с некрозом мягких тканей (46,2%, $p > 0,01$), *NmC* (1,7%) в 23,5% случаев отмечалась очаговая неврологическая симптоматика.

В результате исследования у 8 (6,7%) больных с ГФМИ, развились осложнения, завершившиеся летальным исходом. Культуры *N. meningitidis*, выделенные от больных с летальным исходом, относились к серогруппам *NmW135*, *NmA*, *NmC*.

Таким образом, анализ клинического течения и развития осложнений у обследованных больных позволяет сделать вывод о том, что тяжелые осложненные формы ГФМИ у детей и взрослых с неблагоприятным исходом вызывались всеми серогруппами *N. meningitidis*. В связи с чем, весьма актуальным является своевременная диагностика менингококковой инфекции, в том числе, основанная на учете клинических особенностей ГФМИ, имеющих различия в зависимости от серогруппы менингококка, что позволяет организовать своевременную этиотропную и патогенетическую терапию.

При оценке показателей биохимического анализа крови у детей и взрослых

с МИ в зависимости от тяжести течения заболевания при поступлении установлено выраженное повышение воспалительного маркера СРБ у всех обследованных больных, но при крайне тяжелом состоянии уровень СРБ в 2,4 раза выше, чем при тяжелом течении, как у детей ($222,4 \pm 12,36$ и $93,9 \pm 6,54$ мг/л, соответственно), так и у взрослых ($205,6 \pm 10,87$ и $76,9 \pm 17,13$ мг/л, соответственно) ($P < 0,05$), высоко достоверно отличаясь от показателей в норме ($P < 0,001$). В динамике проводимого лечения наблюдается незначительная тенденция к снижению уровня показателя.

В связи с выраженной воспалительной реакцией и высокой интоксикацией наблюдается значительное повышение уровня креатинина крови, как при крайне тяжелом течении у взрослых ($220,2 \pm 44,03$ ед/л) и детей ($98,3 \pm 26,58$ ед/л), так и при тяжелом течении ($103,0 \pm 12,6$ и $53,9 \pm 6,14$ ед/л, соответственно) при поступлении. В динамике заболевания отмечается достоверное снижение значений, оставаясь все же достоверно выше контрольных значений.

При исследовании ЦСЖ у обследованных нами больных с МИ в зависимости от тяжести течения заболевания, установлено, что уровень белка в ЦСЖ был достоверно выше при тяжелом течении у детей ($4,93 \pm 3,31$ г/л), чем у взрослых ($2,3 \pm 0,21$ г/л), при крайне тяжелом течении у детей ($1,87 \pm 0,64$ г/л; $p < 0,01$) и у взрослых ($3,13 \pm 0,38$ г/л; $p < 0,01$). В динамике заболевания наблюдается значительное снижение уровня белка в ЦСЖ, указывая на эффективность проводимой терапии.

Также, в результате анализа биохимических показателей ЦСЖ у больных детей и взрослых с МИ в зависимости от степени тяжести заболевания при поступлении наблюдается нейтрофильный цитоз, уровень которого у взрослых больных был выше значений детей, как с тяжелой ($67,1 \pm 6,08$ и $73,0 \pm 5,38\%$, соответственно), так и крайне тяжелой формой ($42,50 \pm 17,41$ и $82,9 \pm 8,40$, соответственно). В динамике заболевания наблюдается нормализация показателей, что указывало на санацию спинномозговой жидкости от возбудителя. Лимфоцитарный цитоз у 3-х больных отмечался в начале болезни, в последующем показатели ликвора имели нейтрофильный цитоз, что было характерным явлением для раннего периода менингококкового менингита.

Таким образом, анализ лабораторных данных клинических, биохимических показателей крови и ЦСЖ у обследованных больных с ГФМИ показал, что достоверные различия в показателях указывающих на выраженность воспалительного процесса, зависят от клинической формы и степени тяжести болезни. Так, установлено, что для больных со смешанной формой ГФМИ (менингококцемии + менингита и менингококцемии+менингоэнцефалита) свойственен более высокий лейкоцитоз, в б/х анализе крови достоверно выше уровень кальция ($1,39 \pm 0,09$ ммоль/л; $p < 0,05$) и СРБ ($211,5 \pm 27,1$ мг/л), повышенные уровни фибриногена. В клиническом анализе ЦСЖ выявлен достоверно более высокий уровень плеоцитоза и белка.

Для выделения *N. meningitidis* из крови и спинномозговой жидкости бактериологическим методом нами были использованы двухфазные

питательные среды и баканализатор, что повысило эффективность диагностического метода в 5 раз, и в течение 3 суток от момента посева было выделено в 70,3% случаях культур *N. meningitidis* (*- $P < 0,05$), что позволило провести раннюю идентификацию культуры и определить серогруппу, а также определить чувствительность к антибиотикам (рис. 8).

Результаты анализа полученных данных теста на чувствительность к антибиотикам штаммов *N.meningitidis*, выделенных от больных показали, что выделены резистентные штаммы к пенициллину, цефалоспорином (цефтриаксону и цефотаксиму), фторхинолонам, макролидам и триметопри/сульфаметоксазолу, однако к хлорамфениколу ни одного устойчивого штамма не выявлено.

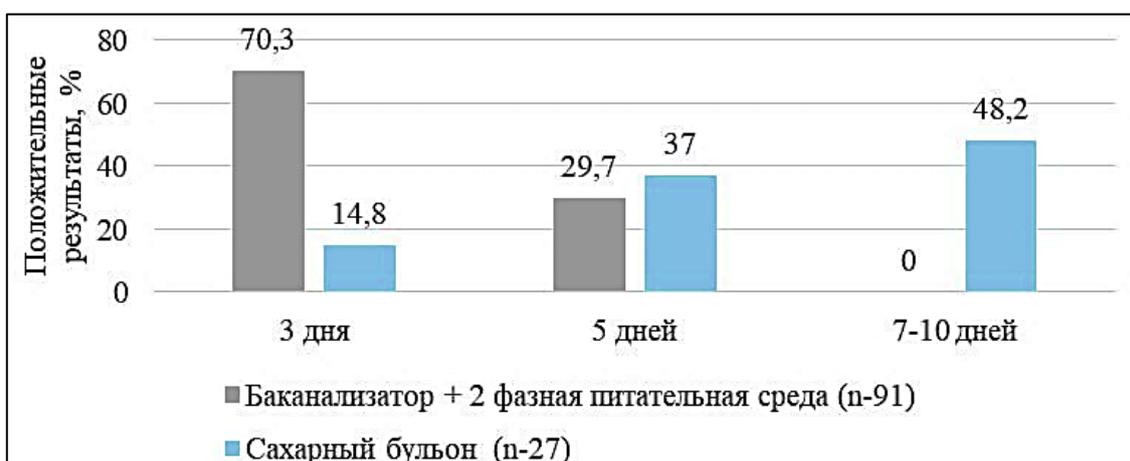


Рис.8. Результаты определения культуры *N. meningitidis* у больных

Вместе с этим, хлорамфеникол в 19% случаев был с промежуточной чувствительностью. При этом, согласно нашим исследованиям, препаратом выбора для лечения МИ остается хлорамфеникол (левомицетин сукцинат), а при обнаружении штаммов с промежуточной чувствительностью (I) рекомендуется использовать высокие дозы антибиотика.

Согласно нашим исследованиям рекомендуемое эмпирическое лечение менингококковой инфекции (менингококкового менингита), которое основано с учетом возраста и результатов местной резистентности выделенных из крови и спинномозговой жидкости культур *Neisseria meningitidis* рекомендуется (при Penicillin susceptible-MIC $< 0.1 \mu\text{g/mL}$) детям в качестве препарата выбора - Penicillin или amoxicillin/ampicillin; в качестве альтернативных антибиотиков - Ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol, при этом длительность использования антибиотиков - 7 дней. С учетом отсутствия устойчивых к хлорамфениколу штаммов *N.meningitidis*, выделенных от больных, рекомендуется проведение экстренной химиопрофилактики лицам, находившимся в тесном контакте с больным МИ с использованием chloramphenicol (левомицетина).

Полученные результаты играют важную роль в организации мероприятий по профилактике заболеваемости МИ, в том числе в использовании вакцин, содержащих серогруппы *NmA*, *NmC*, *NmW135*, для специфической профилактики МИ, с учетом риска эпидемиологического роста

заболеваемости.

С учетом полученных данных, нами разработан диагностический алгоритм бактериальных менингитов и менингококковой инфекции (рис. 9), в котором основным звеном диагностики является определение основных этиопатогенов с использованием современных методов исследований.

Таким образом, ранняя клиническая и этиологическая диагностика менингококковой инфекции способствует предупреждению осложнений, сокращает неблагоприятные исходы и летальность, а также своевременно разработать эффективные меры профилактики распространения МИ.

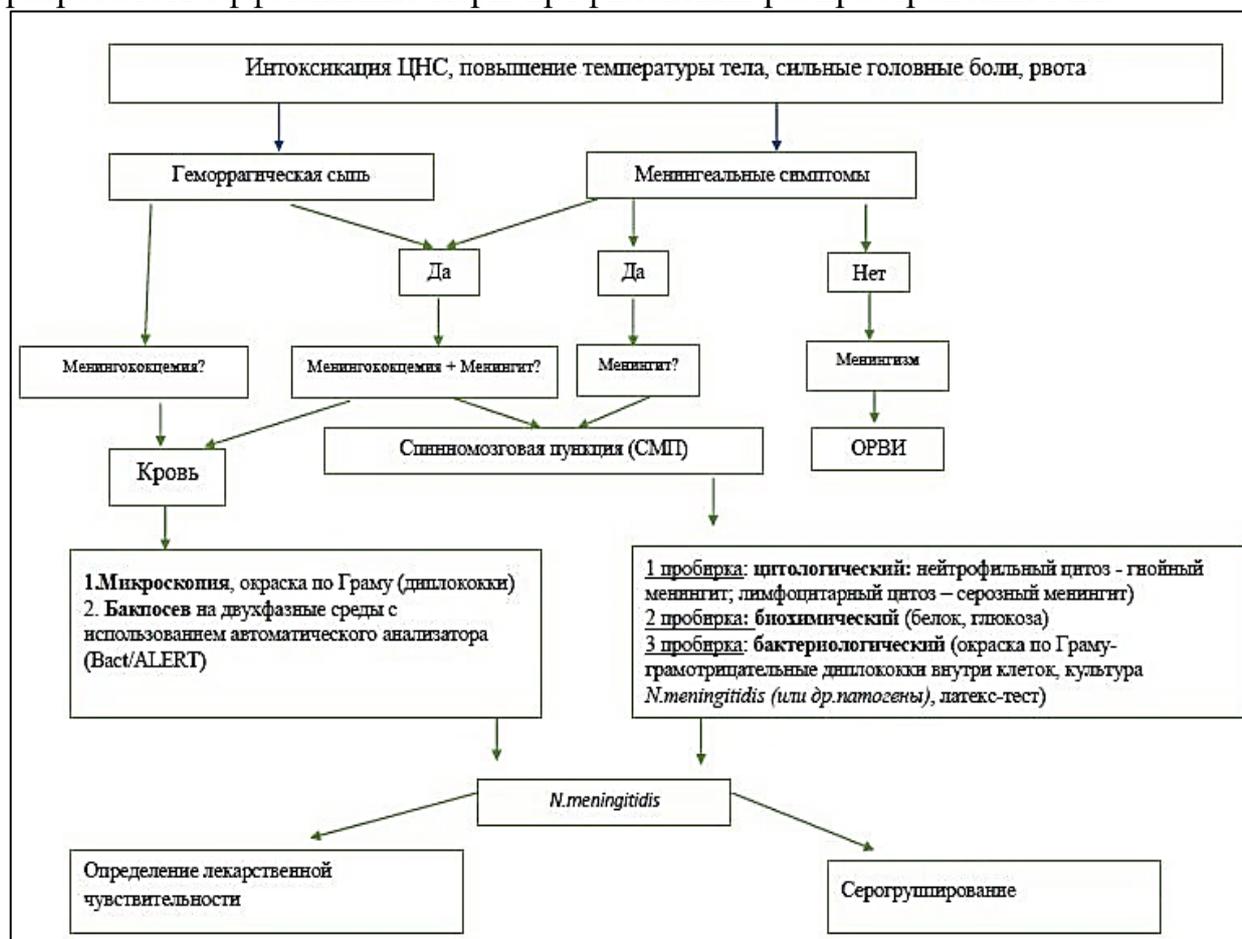


Рисунок 9. Диагностический алгоритм бактериальных менингитов и менингококковой инфекции.

Использование двухфазных сред с инкубированием в автоматических анализаторах гемокультур Vact/ALERT, способствовало за короткое время выделить культуру *N.meningitidis*, повысило эффективность бактериологического метода, существенно сокращает время определения положительных посевов и, соответственно, сроков выдачи результатов анализа образцов, быстрое получение положительных результатов позволило вовремя назначить адекватную антибактериальную терапию, что в свою очередь помогает снизить смертность среди пациентов с МИ.

С учетом полученных данных, нами разработан диагностический алгоритм бактериальных менингитов и менингококковой инфекции, в котором

основным звеном диагностики является определение основных этиопатогенов с использованием современных методов исследований.

ВЫВОДЫ

По результатам диссертационной работы на соискание ученой степени доктора философии (PhD) на тему «Клинико-эпидемиологические особенности менингококковой инфекции на современном этапе» представлены следующие выводы:

1. Эпидемическая ситуация по МИ в Узбекистане имеет признаки межэпидемического периода, в возрастной структуре больных высок удельный вес детей в возрасте 7-14 лет (17,9%) и взрослых 20-29 лет (39,8%) с преобладанием лиц мужского пола. На современном этапе характерна зимне-весенняя сезонность МИ, заболеваемость обусловлена серогруппой *NmA* (97,4%), серогруппой *NmC* (1,7%) и серогруппой *NmW135* (0,9%). Возможность вспышки заболеваемости менингококковой инфекцией прогнозируется в 2024 году (около 31 случая), 2037 году (около 29 случаев), в 2042 году (около 25 случаев) и с 2054 года по 2057 год от 21 случая до 52 случаев.

2. Клинические проявления ГФМИ, вызванная *NmW135* (1 случай), характеризовались подострым началом, быстрым развитием симптомов тяжелой формы заболевания с развитием инфекционно-токсического шока и отека головного мозга с неблагоприятным исходом заболевания.

3. Серогруппа *NmA* (97,4%, $p > 0,001$) с одинаковой частотой определялась у больных со среднетяжелой формой, тяжелой и крайне тяжелой формой заболевания. У больных с *NmC* (1,7%) отмечалась очаговая неврологическая симптоматика (менингоэнцефалит). У 94,1% пациентов с ГФМИ развились осложнения, из них преобладали отек головного мозга (36,0±0,57%), ДВС-синдром (76,6±0,83%), инфекционно-токсический шок (32,4±0,54%), синдром Уотерхауса – Фридериксена (5,4±0,22%), токсический нефрит (23,4±0,46%).

4. Исходы ГФМИ в зависимости от серогруппы менингококка характеризовались полным выздоровлением (72,1±0,80%) при МИ, вызванной *NmA*, неполным выздоровлением (20,7±0,43%) при МИ, вызванном *NmA*, *NmC* и летальным исходом (6,8±0,25%) при МИ, вызванном *NmA*, *NmC*, *NmW*.

5. При оценке показателей биохимического анализа крови у детей и взрослых с МИ установлено выраженное повышение воспалительного маркера СРБ и креатинина крови у всех обследованных больных вне зависимости от серогруппы менингококка, но при крайне тяжелом состоянии уровень СРБ в 2,4 раза был выше, чем при тяжелом течении, как у детей так и у взрослых.

6. Использование двухфазных сред для бактериологического выделения *N.meningitidis* из крови и спинномозговой жидкости с инкубированием флаконов в баканализаторах позволило в 5 раз увеличить эффективность метода, на третий день исследования в 70,9% случаях удалось выделить культуру *N.meningitidis* из крови, с идентификацией, определением

серогруппы и получения теста на чувствительность к антибиотикам.

7. Результаты анализа теста на чувствительность к антибиотикам штаммов *N.meningitidis*, выделенных от больных показали, резистентность к пенициллину (8%), цефалоспорином (цефтриаксону – 21% и цефотаксиму - 22%), фторхинолонам (31%), макролидам (81%) и триметоприм/сульфаметоксазолу (64%), к хлорамфениколу ни одного устойчивого штамма не выявлено.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.01 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY,
THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY,
INFECTIOUS AND PARASITIC DISEASES**

**THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY,
INFECTIOUS AND PARASITIC DISEASES**

MURTAZAYEVA ZIYODAKHON BADRITDINOVNA

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF
MENINGOCOCCAL INFECTION AT THE PRESENT STAGE**

14.00.10 - Infectious Diseases

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON
MEDICAL SCIENCE**

TASHKENT-2024

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation in medical sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the the Ministry of Higher Education, Science and Innovation under B2020.3.PhD/Tib1420.

The dissertation (PhD) has been prepared at the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of Scientific Council (www.tma.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific adviser:

Tadjieva Nigora Ubaydullaevna
Doctor of Medical Sciences, docent

Official opponents:

Aripov Orifjon Abdumalikovich
Doctor of Medical Sciences, docent

Kasimova Rano Ibrohimovna
Doctor of Medical Sciences

Lead organization:

Samarkand State Medical University

Defense will take place «____»_____ 2024 at ____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobi 2. Phone/Fax: (+99871)150-78-25.

Dissertation can be reviewed at the information Resource Center of Tashkent Medical Academy (is registered under number No_____) (Almazar district, st. Farobi 2. Phone/Fax: (+99871)150-78-25.

Abstract of dissertation sent out on «____»_____2024 y.
(mailing report No _____ on «____»_____2024 y).

L. N. Tuychiev

Chairman of the Scientific council for the award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

H. Yu. Akhmedova

Scientific secretary of the Scientific council for the award of scientific degrees, doctor of medical sciences

G. A. Ibadova

Deputy of chairman of the scientific seminar of the Scientific council for the award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract the PhD dissertation)

The aim of the research work. The aim of the study is to determine the current clinical and epidemiological characteristics of meningococcal infection.

The object of the research work was clinical, laboratory and epidemiological data were obtained from 118 patients admitted to the intensive care unit of the Tashkent City Infectious Clinical Hospital in 2018-2020 with a diagnosis of meningococcal infection.

Scientific novelty of the research was as follows:

it has been proven that an increase in the incidence of meningococcal infection in children under the age of 1 year is a negative prognostic criterion for an increase in the incidence rate in the regions;

it has been proven that in 97.4% of cases, the *NmA* serogroup ($P < 0.001$) was isolated, which is equally common in both moderate, severe and mild forms of meningococcal infection;

it is proved that in patients with a generalized form of meningococcal infection caused by *NmW*, *NmA*, and *NmC* serogroups, 94.1% are accompanied by complications, and 6.8% of cases are fatal;

the high resistance to fluoroquinolone (31%), macrolide (81%) groups of antibiotics and trimethoprim/sulfamethoxazole (64%) of *N.meningitidis* strains isolated from patients was substantiated.

Implementation of the results of the research. Based on the results obtained in the 06/61 meeting of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated September 25, 2024:

the first scientific novelty: it is proved that an increase in the incidence of meningococcal infection in children under the age of 1 year is a negative prognostic criterion for an increase in morbidity in the regions, the proposals are included in the content of the methodological recommendation "Algorithm for the diagnosis of meningococcal infection", approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated December 14, 2022 No.8n-z/1496. This recommendation was implemented by Orders No. 464 dated 12/22/2022 in the Infectious diseases hospital of the Andijan region and No. 4 dated 02/22/2023 of the Infectious Diseases Hospital of the Samarkand region (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated September 25, 2024 dated 06/61). Social effectiveness: early detection of meningococcal infection allows timely treatment of this disease in children and adults, preventing serious complications and deaths. Cost-effectiveness: early diagnosis of meningococcal infection, epidemiological control, and the use of effective vaccines can significantly reduce morbidity, prevent sporadic cases, and save budget funds spent on mortality and disability that may develop after the disease;

the second scientific novelty: it was proved that in 97.4% of cases, the *NmA* serogroup ($P < 0.001$) was isolated, which is equally common in both moderate, severe and mild forms of meningococcal infection, the proposals were included in the content of the methodological recommendation "Algorithm for the diagnosis of meningococcal infection", approved by the Ministry of Health of the Republic of

Uzbekistan on December 14 2022 No.8n-z/1496. This recommendation was implemented by Orders No. 464 dated 12/22/2022 in the Infectious diseases hospital of the Andijan region and No. 4 dated 02/22/2023 of the Infectious Diseases Hospital of the Samarkand region (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated September 25, 2024 dated 06/61). Social effectiveness: The identification of serogroups of the causative agent of meningococcal infection N.meningitidis allows you to select specific vaccines for the prevention of the disease in the republic and organize vaccination activities on the right basis. Cost-effectiveness: the introduction of meningococcal infection prevention among adults and children with the help of specific vaccines can dramatically reduce morbidity, prevent sporadic cases and save budget funds spent on mortality and disability that may develop after the disease;

the third scientific novelty: it is proved that in patients with a generalized form of meningococcal infection caused by NmW, NmA, NmC serogroups in 94.1% is accompanied by complications, in 6.8% of cases it ends in death, the proposals of the proposal were included in the content of the methodological recommendation "Algorithm for the diagnosis of meningococcal infection", approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on December 14, 2022 G. No.8n-z/1496. This recommendation was implemented by Orders No. 464 dated 12/22/2022 in the Infectious diseases hospital of the Andijan region and No. 4 dated 02/22/2023 of the Infectious Diseases Hospital of the Samarkand region (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated September 25, 2024 dated 06/61). Social effectiveness: with early detection of meningococcal infection, bacteriological detection of the pathogen, determination of sensitivity to antimicrobial drugs allows timely etiotropic treatment of the disease in children and adults, before the onset of severe complications and deaths, and to prevent the disease. Cost-effectiveness: early diagnosis of meningococcal infection, epidemiological control, and the use of effective vaccines can significantly reduce morbidity, prevent sporadic cases, and save budget funds spent on mortality and disability that develop after the disease;

The fourth scientific novelty: bemorlardan ajratib olingan N.meningitidis ning fluoroquinolone (31%), macrolide (81%) antibiotic gurulariga va trimethoprim/sulfamethoxazolga (64%) yukori chidamli ekanligi asoslangan. The proposals are included in the content of the methodological recommendation "Algorithm for diagnosing meningococcal infection", approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No.8n-z/1496 dated December 14, 2022. This recommendation was implemented by Orders No. 464 dated 12/22/2022 in the Infectious diseases hospital of the Andijan region and No. 4 dated 02/22/2023 of the Infectious Diseases Hospital of the Samarkand region (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated September 25, 2024 dated 06/61). Social effectiveness: early detection of the causative agent of meningococcal infection, the study of the sensitivity of N.meningitidis strains to antimicrobial drugs makes it possible to select empirical antibacterial therapy in the treatment of patients, prevent the development of resistance to the pathogen, reduce severe complications and deaths. Cost-effectiveness: the use of antimicrobial drugs with high sensitivity

to the identified strains of meningitis makes it possible to effectively carry out chemoprophylaxis of the disease, carry out rational antibacterial therapy during treatment, save budget funds spent on possible complications, death and disability.

Approbation of the research results. The results of this study were discussed at 5 scientific and practical conferences, including 3 international and 2 republican scientific and practical conferences.

Publication of the research results. 12 scientific papers have been published on the topic of the dissertation. Of these, 7 journal articles, including 6 in republican and 1 in foreign journals, recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of dissertations.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, conclusions and practical recommendations, and a list of references. The volume of the text material is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I Часть; Part I)

1. Муртазаева З.Б., Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., Курбанов Б.Ж., Курбанова Г.Ш., Магзумов Х.Б. Клинико-эпидемиологические особенности менингококковой инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни –2020; 10(1): 48–54 (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.48–54>.

2. Муртазаева З.Б., Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., Абдукаримов А.А. Meningococcal disease: clinical and epidemiological features // Central Asian Journal of Medicine.-Vol.2020.-Iss/3.-Article 3.-P.32-40.

3. Муртазаева З.Б., Туйчиев Л.Н., Турсунова Д.А., Таджиева Н.У. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости менингококковой инфекцией населения в некоторых регионах Республики Узбекистана 2012-2021 гг // Инфекция, иммунитет и фармакология.-Ташкент, 2022.-№5.-С.307-315. (14.00.00; №15).

4. Муртазаева З.Б., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., Имамова И.А., Шукуров Б.В. Актуальность менингококковой инфекции на современном этапе // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси - Ташкент.-2023.-№1. – С.37-41. (14.00.00; №13).

5. Муртазаева З.Б., Ахмедова Д.Р., Абдухалилова Г.К., Ахмедова Х.Ю., Таджиева Н.У., Отамурадова Н.Х., Улимбекова З.П. Клинико-эпидемиологическая характеристика менингококковой инфекцией в г.Ташкенте // Биология ва тиббиёт муаммолари.- Самарканд.-2023.- №3.1(145).-207-213. (14.00.00; № 19).

II бўлим (II часть; Part II)

6. Муртазаева З.Б., Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У. Менингококковая инфекция в Узбекистане // Ж.Детские инфекции. Мат-лы XVIII Конгресса детских инфекционистов, Москва. – 2019 г. – С. 46-47.

7. Муртазаева З.Б., Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У. Менингококковая инфекция в Узбекистане // Журнал инфектологии.-Санкт-Петербург.-2020.-Приложение1, Том12, №1.-С.12.

8. Муртазаева З.Б., Таджиева Н.У. Эпидемиологические особенности менингококковой инфекции. // Журнал инфектологии.-Санкт-Петербург.-2022.-Приложение1, Том14, №1.-С.38.

9. Муртазаева З.Б., Норбаев Н.М., Саипов Ф.С., Азимов Ш.Р., Турсунов Б.С., Кадилова Д.К. Чувствительность к противомикробным препаратам n.meningitidis, выделенных из крови больных менингококковым менингитом в

период за 2019 г. // Инфекция, иммунитет и фармакология.-Ташкент, 2023.-
Специальный выпуск. Часть 2.- 117-126 бетлар.

10. Муртазаева З.Б., Таджиева Н.У., Ахмедова Д.Р. Частота встречаемости основных осложнений менингококковой инфекции // Межд.научно-практ.конф. «Инфекционные болезни и антимикробные средства», Бухара, 2023 г., С.199-200.

11. Муртазаева З.Б., Таджиева Н.У., Ахмедова Д.Р. Клиническая характеристика менингококковой инфекции // Межд.научно-практ.конф. «Инфекционные болезни и антимикробные средства», Бухара, 2023 г., С.200-201.

12. Муртазаева З.Б., Таджиева Н.У. «Алгоритм диагностики менингококковой инфекции» // Методические рекомендации, 2023, 22 с.

Автореферат «Тошкент давлат педагогика университети илмий ахборотлари»
журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, рус, ўзбек ва инглиз
тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилган.



Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати 13 декабря 2024 года
Объем – 3,4 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16.
Гарнитура «TimesNewRoman» Заказ № 4396 -2024. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti
matbaa uyi»100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64,
e-mail: rio-tma@mail.ru