

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ ВА ЮҚУМЛИ
КАСАЛЛИКЛАР ИЛМИЙ-ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ**

ТАДЖИЕВА НИГОРА УБАЙДУЛЛАЕВНА

**БОЛАЛАРДА ПНЕВМОКОККЛИ ИНФЕКЦИЯНИНГ ТАШХИСИ,
ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.10 - Юқумли касалликлар
14.00.09 - Педиатрия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент шаҳри - 2018 йил

Докторлик (Doctor of Science) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (Doctor of Science) диссертации

Content of the Doctoral (DSc) Dissertation abstract

Таджиева Нигора Убайдуллаевна

Болаларда пневмококкли инфекциянинг ташхиси, даволаш ва профилактикасини такомиллаштириш 3

Таджиева Нигора Убайдуллаевна

Совершенствование диагностики, лечения и профилактики пневмококковой инфекции у детей 29

Tadjieva Nigora Ubaydullaevna

Enhancement of diagnosis, treatment and prevention of pneumococcal infection in children..... 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 57

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ ВА ЮҚУМЛИ
КАСАЛЛИКЛАР ИЛМИЙ-ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ**

ТАДЖИЕВА НИГОРА УБАЙДУЛЛАЕВНА

**БОЛАЛАРДА ПНЕВМОКОККЛИ ИНФЕКЦИЯНИНГ ТАШХИСИ,
ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.10 - Юқумли касалликлар
14.00.09 - Педиатрия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент шаҳри - 2018 йил

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.DSc/Tib68 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий-текшириш институтида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчилар:

Туйчиев Лазиз Надилович

тиббиёт фанлари доктори

Даминов Турғунпулат Абидович

тиббиёт фанлари доктори, профессор,

Ўзбекистон Республикаси Фанлар

академияси академиги

Расмий оппонентлар:

Касимов Илхамджан Асамович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсиев Фуркат Мухитдинович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Исхакова Халида Ильхамовна

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Федерал давлат бюджет ташкилоти «Федерал тиббий-биологик агентлигининг болалар илмий-клиник юқумли касалликлари маркази» (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.01 рақамли илмий кенгаш асосида бир марталик илмий кенгашнинг 2018 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисда бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: +99871-150-78-25, email: tta2005@mail.ru)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил:100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: +99871-150-78-25.

Диссертация автореферати 2018 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Э. И. Мусабоев

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

Г. К. Худайкулова

Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Б. М. Таджиев

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

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Пневмококкли инфекция кўплаб давлатлар соғлиқни сақлаш тизимининг долзарб муаммоси бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, дунё бўйича 5 ёшгача бўлган болалар орасида пневмококкли инфекциянинг умумий сони 14,5 млн. (11,1-18 млн.) ташкил қилиб, касалликнинг инвазив шаклларида йилига 1,6 млн. бола нобуд бўлиши қайд қилинмоқда. Ҳозирги кунгача Европада ушбу касаллик билан касалланиш даражасининг кўрсаткичи 100 минг аҳолига нисбатан 16-20 кишини ташкил қилади, АҚШда пневмококкли инфекция ҳар йили 20 000 та ҳолатларда менингит ва бактериемияга сабаб бўлмоқда¹. 5 ёшгача бўлган болалар орасида оғир пневмококкли касалликлар: менингит, пневмония, бактериемия ва бошқа инвазив инфекциялар кечишининг оғирлик даражасини баҳолаш бўйича тадқиқот ишини ташкил этишига қарамасдан соҳа мутахассислари олдида турган асосий муаммолардан бўлиб келмоқда.

Жаҳонда болаларда пневмококкли инфекциянинг ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштириш бўйича юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, болалар орасида турли микроб ва вируслар орқали тарқаладиган юқумли ва юқумсиз касалликларни турларини аниқлаш, пневмококк инфекцияси мавжуд беморларни даволашда оптимал даволаш тизимини танлаш, болаларда пневмококкли беморларни эрта аниқлашнинг эндоген ва экзоген сабаблари ва хусусиятларини асослаш мавзусидаги тадқиқотлар алоҳида эътибор қаратмоқда. Амалга оширилган тадқиқотлар натижаларига кўра, таъкидлаб ўтиш жоизки болаларда инвазив ва ноинвазив пневмококкли касалликларнинг клиник ва лаборатор хусусиятлари очиб бериш, соғлом болалар орасида *S.pneumoniae*нинг назофарингеал ташувчанликни шаклланишидаги учраш даражасининг хавфли омилларини асослаш, пневмококкли вакцинани танлаш мезонларини ишлаб чиқиш, соғлом ташувчи ва беморлардан ажратиб олинган пневмококкларни айланиб юрувчи серологик типлари таркибини аниқлаш ҳамда пневмококкларнинг резистентлик натижаларига асосланиб, болаларда пневмококкли касалликларни антибактериал терапияси ёндошувини такомиллаштириш, касалликнинг турли асоратларини аниқлаш ва уларни эрта ташхислаш ва даволаш тизимларини ишлаб чиқиш, болалар орасида пневмококкли касалликларни келиб чиқиши ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда мамлакатимизда аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатишни тубдан яхшилаш, айниқса оналик ва болаликни муҳофаза қилиш борасида кенг қамровли мақсадли чора-тадбирлар натижасида пневмококкли

¹Брико Н.И. и др. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции. Междисциплинарное учебное пособие для врачей/ под редакцией академика РАН, профессора Н.И.Брико. - Москва, 2017. - 112 с.

касалликларни ташхисоти, давоси ва олдини олишга қаратилган самарали тадбирлар ўтказилмоқда. Пневмококкли касалликларнинг клиник кечиш хусусиятлари, *S.pneumoniae* штаммлари популяциясининг серотип таркиби, беморлардан ажратиб олинган штаммларни антибактериал химиопрепаратларга нисбатан турғунлиги, *S.pneumoniae*нинг айланиб юрувчи штаммларини микробиологик хусусиятлари тўлиқ ўрганилмаган. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига² мувофиқ аҳоли орасида турли юқумли касалликларни профилактикаси ва ташхислаш, замонавий йўналишни қўллашни кенгайтириш, юқори малакали ва сифатли тиббий хизмат кўрсатиш бўйича муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада, аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш билан бир қаторда пневмококкли инфекциянинг айланиб юрувчи ва касаллик қўғатувчи штаммларини ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштириш бўйича илмий изланишлар олиб боришни тақоза қилади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2015 йил 10 декабрдаги ПФ-4577-сон «Соғлом она ва бола йили» Давлат дастурини ишлаб чиқиш ва амалга оширишнинг ташкилий чора-тадбирлари тўғрисидаги Фармойиши, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора тадбирлари тўғрисида» ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³.

Болаларда пневмококкли инфекциянинг ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштириш бўйича илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлар ва олий таълим муассасаларида, жумладан: Boston University (АҚШ); National Institute for Health and Welfare (Финляндия); University of Calgary (Канада); University of Copenhagen (Дания); University of Florida (АҚШ); Imagine Institute of Paris (Франция); University of Geneva (Швецария); Смоленск Давлат тиббий академиясининг микробга қарши химиотерапия ИТИ, Федерал тиббий-биологик агентлигининг болалар илмий-клиник юқумли касалликлари маркази (Россия), Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий-текшириш институти (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947- сонли Фармони, ЎзР Қонун Ҳужжатлари тўплами 2017 йил.

³ Диссертация бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.bu.edu; www.rki.de; www.iqwig.de; www.thl.fi; www.ucalgary.ca; www.ku.dk; www.ufl.edu; www.institutimagine.org; www.unige.ch ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

Пневмококкли инфекцияларни ташхислаш, самарали даволаш ва профилактикасини такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: *S.pneumoniae* кенг қўлланиладиган антибиотикларга нисбатан резистентлиги асосланган (Boston University, АҚШ); беморлардан ажратиб олинган пневмококкларнинг полирезистентлиги исботланган (Boston University, АҚШ); *S.pneumoniae*нинг ташувчи серотиплари бўлиб, бошқа ёш гуруҳларига нисбатан болалар эканлиги асосланган (University of Copenhagen, Дания); болаларда пневмококклар билан зарарланишининг генетик тадқиқотлар асосида хужайравий механизмлари исботланган (University of Florida, АҚШ); инвазивли пневмококкли касалликнинг асоратлари натижасида остемиелит, эндокардит, плевропневмония ва иммун танқислик ҳолати ривожланиши асосланган (Imagine Institute of Paris, Франция); турли хил ҳудудларида айланиб юрувчи пневмококкларнинг асосий серотипларини таърифлаш ва пневмококкли инфекцияларни даволашда эмпирик антибактериал терапияни танлаш бўйича ҳудудий тавсияларни тадбиқ этиш ҳамда пневмококкли вакцинани танлаш илмий асосланган (Смоленск давлат тиббиёт академиясининг микробга қарши химиотерапия ИТИ, Федерал тиббиёт-биологик агентлигининг болалар илмий-клиник юқумли касалликлари маркази, Россия Федерацияси); пневмококкли инфекциянинг ташхислаш, самарали даволаш ва профилактикаси такомиллаштирилган (Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий-текшириш институти, Ўзбекистон).

Дунёда болаларда пневмококкли инфекциянинг ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштириш самарадорлигига эришиш мақсадида қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: пневмококкли инфекцияларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш; соғлом болалар орасида *S. pneumoniae*нинг назофарингеал ташувчанликни шаклланишини асослаш; пневмококкларнинг серологик типларини ўрганиб, пневмококкли вакцинани самарадорлигини баҳолаш; соғлом ташувчи ва беморлардан ажратиб олинган пневмококкларни айланиб юрувчи серотиплари таркибини аниқлаш; пневмококкларнинг резистентлик натижаларига асосланиб, назофарингеал ва клиник штамmlарини микробга қарши дори воситаларига нисбатан резистентлигини аниқлашни такомиллаштириш бўйича таклифлар ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Пневмококкли инфекцияга бағишланган илмий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, пневмококкли инфекциянинг асосий қирраларини ўрганишдаги мураккаблик, *S.pneumoniae* ташхислаш ва серологик типларини аниқлашда ҳозирги кунда қўлланилаётган анъанавий усулларни мукамал эмаслиги билан боғлиқ. Пневмококкли инфекция масалалари билан шуғулланувчи етакчи мутахассислар (Покровский В. И., 2016; Козлов Р. С., 2015) фикрича, ташхисотнинг мавжуд молекуляр-генетик усуллари анъанавий культурал усуллар билан қиёсланганида юқори хусусиятга эга, аммо пневмококкли

инфекцияларнинг микробиологик ташхисоти ва эпидемиологик назорати вазибаларини бир вақтнинг ўзида ҳал қила олмайди ҳамда кетма-кет қўллашни талаб этади, аммо буни иқтисодий жиҳатдан ҳар доим ҳам бажариш имкони бўлмайди (Soto K., 2015).

Ҳозирги кунда пневмококкли инфекцияни эпидемиологик назоратининг кенг қўлланилаётган усули серологик типларни аниқлаш ҳисобланади (Баранов А. А., 2017; Даминов Т. А., 2016; Richter S. S., 2014). Беморлардан ажратиб олинган *S.pneumoniae* клиник штаммларини серологик типларини аниқлаш орқали аниқ бир жуғрофий ҳудудларда пневмококкнинг у ёки бу серотипларини устун келиши маълумотларини олиш ва махсус профилактика тадбирларини қўллашга эришилади (Pichichero M. E., 2015). Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти йўналишига кўра, пневмококкли инфекциялар профилактикасида пневмококкли касалликларга қарши курашишнинг ягона, самарали тадбирига эмлаш киради (Kingman K. P., 2011). Шунингдек, пневмококка қарши самарадор эмлаш касалланиш даражасини камайиши ҳисобига антибиотикларга нисбатан талабни пасайишига олиб келади (Cook B., 2017; Dagan R., 2014; Dortet L., 2016). Эмланган ва эмланмаган болалар орасида пневмококкли инфекция, жумладан пневмококкли менингит билан касалланиш даражасини қиёслаш бўйича чет давлатларида ўтказилган тадқиқотга кўра, эмлашдан самарадорлик 80-95% ни ташкил қилади (Hampton L. M., 2016; Pilishivili T., 2014).

Илмий адабиётлар ва тадқиқотлар таҳлилига кўра, пневмококкли касалликларнинг турли хил шакллари клиник симптомлар хусусиятларини ўрганиш, болалар ўртасида пневмококкли инфекциялар оғирлик даражасини камайтиришга қаратилган даволаш ва профилактик тадбирларини ҳал этишга қаратилган *S. pneumoniae* идентификациялаш усулларини такомиллаштириш, касалликни эрта ташхисотини оширади. Бу ўз навбатида, мазкур масалага йўналтирилган тадқиқотларни давом эттириш заруриятини кўрсатади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий-текшириш институтининг «Эмлашдан олдин ва кейинги даврларда пневмококкли инфекция ташхисоти, профилактикаси ва фармакотерапиясини такомиллаштириш» (2015 - 2017 йй.) илмий ишлари мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади касалликнинг клиник белгилари ва *S.pneumoniae*нинг микробиологик хусусиятларини эътиборга олиб, болаларда пневмококкли инфекциялар ташхисотини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазибалари:

болаларда пневмококкли инфекцияларнинг умумий таркибида ўткир ўрта отит, шифохонадан ташқари пневмония, йирингли менингитларнинг учраш даражасини аниқлаш;

болаларда инвазив (шифоходан ташқари пневмония, йирингли менингит) ва ноинвазив (ўткир ўрта отит) пневмококкли касалликларнинг клиник ва лаборатор хусусиятларини ўрганиш;

соғлом болалар орасида *S.pneumoniae*нинг назофарингеал ташувчанликни шаклланишидаги учраш даражасини хавф омилларини ўрганиш;

пневмококкли вакцинани танлаш мезонларини ишлаб чиқиш мақсадида, соғлом ташувчи ва беморлардан ажратиб олинган *S. pneumoniae*нинг айланиб юрувчи серологик типларининг таркибини аниқлаш;

*S. pneumoniae*нинг резистентлик натижаларига асосланиб, болаларда пневмококкли касалликларни антибактериал терапияси ёндошувини оптималлаш ва рационаллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида пневмококкли инфекциянинг турли хил шакллари билан касалланган (йирингли менингит (n=210), шифоходан ташқари пневмония (n=265), ўткир ўрта отит (n=182)) ва соғлом (n=72) 14 ёшгача бўлган болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети болаларда пневмококкли инфекцияни ташхислаш ва даволашда беморлардан олинган ликвор, қон, плеврал суюқлик, ўрта қулоқ суюқлиги ва соғлом болалар бурун ютқин шиллиғи таҳлил материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифалари ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун проспектив текширув умумий клиник, бактериологик, серологик, молекуляр-генетик ва статистик таҳлил усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

болаларда шифоходан ташқари пневмония, йирингли менингит, ўткир ўрта отитлар умумий таркибида *S.pneumoniae*нинг ҳам касалликларни келтириб чиқиши исботланган;

соғлом болалар орасида *S.pneumoniae*нинг назофарингеал ташувчанликни шаклланишида хавфли омиллари исботланган;

соғлом ташувчи, шифоходан ташқари пневмония, йирингли менингит, ўткир ўрта отитлар билан касалланган бемор болалар орасида айланиб юрувчи *S.pneumoniae*нинг кўп учрайдиган 1, 2, 5, 6A/B, 19F серологик типлари аниқланган;

олинган натижаларга кўра, пневмококкли вакцинани махсус профилактика мақсадида қўллаш асосланган;

*S. pneumoniae*нинг назофарингеал ва клиник штаммларини микробларга қарши дори воситаларига нисбатан резистентлиги илмий асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

болаларда *S.pneumoniae* чақирган йирингли менингит, пневмония ва ўткир ўрта отитнинг клиник ва лаборатор хусусиятлари аниқланган;

соғлом болалар ўртасида *S.pneumoniae* ташувчанликнинг хавфли омиллари аниқланган;

болаларда йирингли менингит, шифохонадан ташқари пневмония ва ўткир ўрта отит келиб чиқишида *S.pneumoniae* ўрнини эътиборга олган ҳолда, ҳимоя иммунитетни юзага келтириш мақсадида 13-валентли пневмококкли конъюгирланган вакцина (ПКВ-13) билан эмлаш тавсия этилган;

махсус профилактика мақсадида пневмококкли вакцинани қўллашнинг самарадорлиги асосланган;

болаларда бактериологик текширув натижалари олингунича ва/ёки қўзғатувчи ажратиб олинмаган ҳолатларда эмпирик антибактериал даволашни танлашда пневмококкли касалликларни эрта ташхислаш тизими ишлаб чиқилган;

болаларда *S.pneumoniae*нинг клиник ва назофарингеал штамmlарини микробга қарши дори воситаларга нисбатан сезувчанлигини аниқлаш натижаларига асосланиб, пневмококкли касалликларни даволашда антибактериал терапияни танлаш ёндошуви таклиф этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндошув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, лаборатор, микробиологик, молекуляр-генетик, инструментал ва статистик усуллари ёрдамида ишлов берилган. Пневмококк инфекциясини болаларда кечишинининг ўзига хос хусусиятли қонуниятлари асосида турли усулларни қўлланилгани, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти болалар ўртасида йирингли менингит, шифохонадан ташқари пневмония ва ўткир ўрта отит ривожланишида *Streptococcus pneumoniae*нинг етакчи ўрни кўрсатилиб, унинг серотипларини ҳамда антибактериал дори воситаларга резистентлигини аниқлаб бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, болаларда пневмококкли инфекциянинг турли хил клиник шаклларини эрта ташхислаш ва антибактериал даволаш тизимини ишлаб чиқилиши, шу билан бир қаторда, болалик даврида пневмококкли касалликларнинг инвазив ва ноинвазив шаклларини чақирувчи *S.pneumoniae*нинг асосий серологик типлари аниқланиб, болаларни 2 ойликдан бошлаб 13-валентли пневмококкли конъюгирланган вакцина (ПКВ-13) билан эмлашни тавсия этилиши пневмококкли инфекциянинг махсус профилактикаси болалар ўртасида пневмококкли касалликлар, жумладан менингит, пневмония ва ўткир ўрта отит билан касалланиш ва ўлим даражасини камайишига ҳамда антибиотикларга нисбатан резистентликни секинлашишига олиб келиши имкониятини яратган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда пневмококкли инфекциянинг ташхиси, даволаш ва профилактикасини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Болаларда инвазив пневмококкли касалликларни ташхиси ва антибактериал давосини оптимизациялаш» номли услубий қўлланма ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 25 майдаги 8н-д/40-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма болаларда пневмококкли инфекция натижасида менингит ва пневмония касалликларини ташхислаш, самарали даволаш ва олдини олиш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ҳамда касалликни камайтириш имконини берган;

болаларда пневмококкли касалликларни ташхисоти бўйича олинган илмий натижалар, жумладан 13-валентли пневмококкли конъюгирланган вакцинаси (ПКВ-13) Ўзбекистон Республикасининг профилактик эмлаш Миллий жадвалига киритилган («Ўзбекистон Республикасида юқумли касалликларни иммунопрофилактикаси», 0239-15-сон СанҚваМ). Мазкур меъёрий хужжат пневмококклар натижасида келиб чиқадиган йирингли менингит, пневмония ва ўрта отитларни олдини олиш учун болаларни 13-валентли пневмококкли конъюгирланган вакцинаси билан режали эмлаш имконини берган;

болаларда пневмококкли инфекциянинг ташхислаш ва даволаш тизимини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Антибиотикларни резистентлигини ўрганиш марказига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 28 апрелдаги 04/17 сон маълумотномаси). Ушбу хужжат *Streptococcus pneumoniae* микробининг дори воситаларига нисбатан резистентлик мониторингини амалга ошириш имконини берган;

болаларда пневмококкли инфекциянинг ташхислаш ва даволаш тизимини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Самарқанд вилояти юқумли касалликлар шифохонаси, Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 25 майдаги 8н-д/40 сон маълумотномаси, 2016 йил 4 ноябрдаги 8д-з/82 сон хулосаси). Олинган тадқиқотларнинг амалиётга жорий қилиниши иқтисодий самарадорликга олиб келган. Пневмококкли инфекциянинг махсус профилактикаси болалар ўртасида пневмококкли касалликлар, жумладан менингит, пневмония ва ўткир ўрта отитлар билан касалланиш ва ўлим даражасини камайтиришга хизмат қилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та халқаро ва 9 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 39 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари

асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 17 та мақола, жумладан 14 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, етти боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 189 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Болаларда пневмококкли инфекциянинг ташхисоти, даволаш ва профилактикасини замонавий қирралари»** деб номланган биринчи бобида болаларда пневмококкли инфекциянинг этиологияси, эпидемиологияси, патогенези, ташхисот усуллари, замонавий даволаш ва олдини олиш жиҳатларини ўрганиш борасида адабиётларнинг шарҳи келтирилган. Олиб борилган таҳлил натижалари ишнинг долзарблигини, мақсади ва вазифаларини асослаб берган.

Диссертациянинг **«Болаларда пневмококкли инфекциянинг ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштиришда клиник материал ва тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот ишининг 2008-2014 йиллар мобайнида ТГА нинг юқумли касалликлар кафедраси ва педиатрия кафедраси клиникаларида, ТошПТИ нинг отоларингология кафедраси клиникасида ўтказилганлиги кўрсатилган. Тадқиқот 14 ёшгача бўлган пневмококкли инфекциянинг турли хил шакллари билан касалланган (йирингли менингит (n=210), шифохонадан ташқари пневмония (n=265), ўткир ўрта отит (n=182)) ва соғлом болаларда (n=72) ўтказилган. Ликвор, қон, плеврал суюқлик, ўрта қулоқ суюқлиги ва бурун-ютқин шиллиғи бактериологик текшируви, ажратиб олинган *Streptococcus pneumoniae* серотипини ва антибиотикларга нисбатан сезувчанлигини аниқлаш 1-сонли Тошкент шаҳар юқумли касалликлар клиник касалхонасининг бактериология лабораториясида ўтказилди. *S.pneumoniae* аниқлаш мақсадида материалларни полимераз занжир реакцияси (ПЗР) текшируви Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар ИТИ нинг «ПЗР лабораторияси» да ўтказилди. Ўтказилган проспектив тадқиқотда клиник-эпидемиологик, бактериологик, серологик, молекуляр-генетик ва статистик усулларидан фойдаланилди. Материални бактериологик экиш олдиндан 37°C 30 дақиқагача иситиб олинган шоколадли ва қонли агар

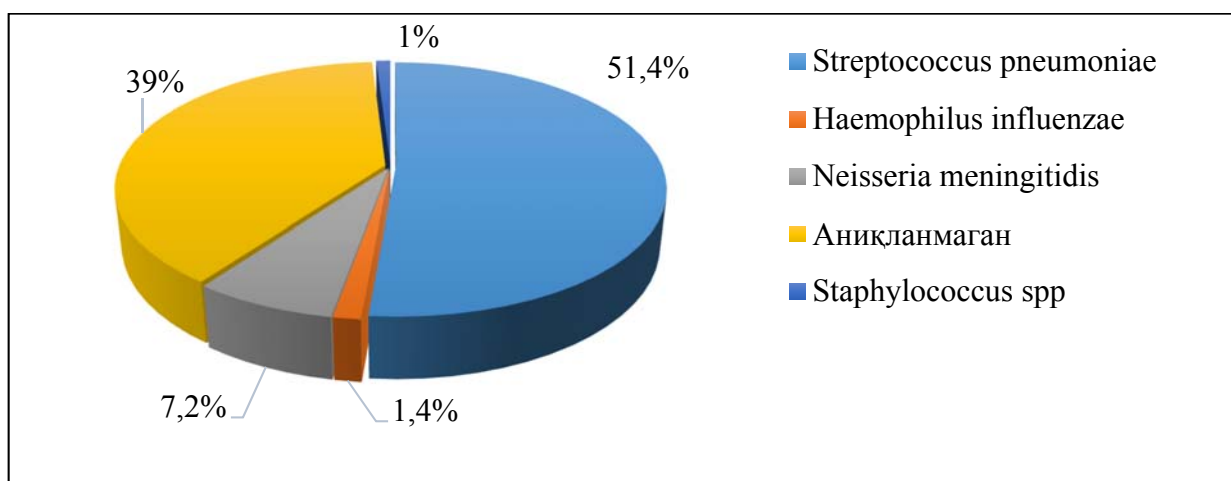
(HiMedia, India) тутган Петри косачасида ўтказилди. Бактериологик лабораторияда экмалар 37°C ҳароратда 24-48 соат мобайнида таркибида 5% CO₂ бўлган атмосферада инкубирланди. Зич озуқа муҳитларида ўсиш бўлганида, ўсиб чиққан колониялар визуал баҳоланди, Грам бўйича суртма тайёрланди, таркибидаги оксидаза, каталаза аниқланди, олинган натижага боғлиқ равишда кўзгатувчининг кейинги идентификацияси ўтказилди ҳамда антибиотикларга нисбатан сезувчанлиги аниқланди. Пневмококкни ажратиш сифатини назорат қилиш учун АТСС 49619 *S. pneumoniae* штаммларидан фойдаланилди. Шу билан бир қаторда *S. pneumoniae* тез аниқлаш мақсадида қуйидаги синамалар ўтказилди: латексагглютинация реакцияси (ЛАР, Pastorex meningitis, Bio-Rad, Франция) ва иммунохроматографик синама («BinaxNOW SP Test», АҚШ). Реал вақтда ПЗР ўтказиш учун «Ампли Сенс *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* ва *Streptococcus pneumoniae*-FL» ФБУН «Эпидемиология Марказий ИТИ» ишлаб чиқарган (Москва, Россия) реагентлар тўпламидан фойдаланилди. *S. pneumoniae* ДНК детекцияси учун *lytA*, *psa* ва *cpsA* ген фрагментларини амплификацияси усулидан фойдаланилди. ДНК ажратиб олиш «РИБО-преп» тўплами ёрдамида тўпламга тегишли қўлланма асосида ўтказилди. Таҳлил «Rotor-Gene system PCR 6000» қурилмасида ПЗР FEP/FRT-50F вариантли Tag-F универсал ишчи аралашмаси ёрдамида бажарилди. ДНК ни ажратиб олиш ва ПЗР ўтказишда фойдаланилган барча реагентлар ФБУН да ишлаб чиқарилган «Эпидемиология марказий ИТИ» (Москва, Россия).

Парагрипп, РС-инфекция ва аденовирусли инфекция вирусларига текширув флюоресцирловчи антитаначалар усули ёрдамида Тошкент ш. санитария ва эпидемиология назоратининг марказий лабораториясида ўтказилди.

Штаммларни антибиотикларга нисбатан сезувчанлиги диск-диффузион усул (Mast Diagnostics, UK) ва Мюллер-Хинтон муҳитида микроэритиш усули (HiMedia, India) ёрдамида антибиотикни фаоллигини кўрсатувчи – минимал таъсири концентрация қиймати (МТК₅₀, МТК₉₀) бўлган асосий миқдор кўрсаткичини аниқлашга асосланган CLSI, EUCAST тавсияларига таяниб ўтказилди. Сезувчанликни аниқлашнинг сифат назорати АТСС 49619 *S. pneumoniae* назорат штамлари ёрдамида ўтказилди (CLSI, 2009, 2012). *S. pneumoniae* штамм серогуруҳлари Pneumotest-Latex зардобида ўтказилди (Statens Serum Institute, Дания).

Тадқиқот натижасида олинган маълумотларга Pentium-IV персонал компютерида Microsoft Office Excel-2012 дастури ёрдамида статистик ишлов берилди, жумладан статистик ишловнинг киритилган вазифаларидан фойдаланилди. *S. pneumoniae* соғлом назофарингеал ташувчанлик шаклланишида турли хил омилларнинг аҳамиятли ўрнини аниқлаш мақсадида касаллик ривожланишининг нисбий хавфи эътиборга олинди, яъни таъсиротга учраган гуруҳдаги касалланиш даражаси таъсиротга учрамаган гуруҳдаги касалланиш даражасига нисбати ўрганилди (Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 2004).

Диссертациянинг «Йирингли менингит/менингоэнцефалит, шифохонадан ташқари пневмония, ўткир ўрта отит билан оғриган беморларда *S.pneumoniae* ўрнини аниқлаш тадқиқоти натижалари» деб номланган учинчи бобида болаларда йирингли менингит, пневмония ва ўткир ўрта отит ривожланишида *S. pneumoniae* ўрнини аниқлашга бағишланган тадқиқот натижалари келтирилган. Ўтказилган тадқиқотга кўра, *S. pneumoniae* ушбу касалликларни ривожланишида солмоқли этиологик аҳамиятга эга ҳамда йирингли менингитларнинг 51,4% ҳолатларида, шифохонадан ташқари пневмониянинг 55,5% ва ўткир ўрта отит 25,3% ҳолатларида этиологик сабаби ҳисобланди.

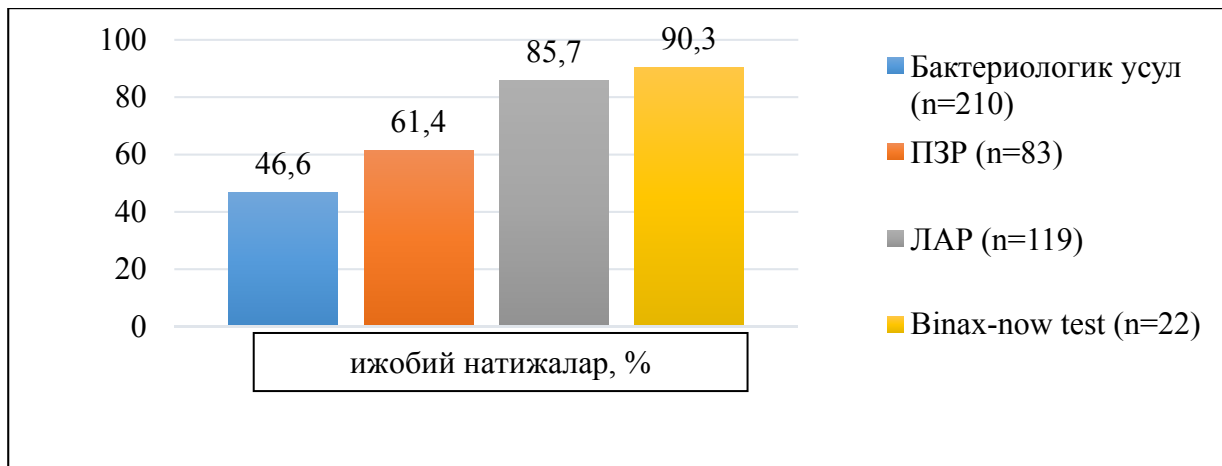


1-расм. Кузатувдаги беморларда йирингли менингитларнинг этиологик таркиби (n=210)

1-расмда кўрсатилганидек, кузатувдаги болаларда йирингли менингитнинг асосий этиологик омилли *S.pneumoniae* (51,4%) билан бир қаторда 7,2% *Neisseria meningitidis*, 1,4% *Haemophilus influenzae*, 1,0% *Staphylococcus spp.* бўлган, 39,0% ҳолатларда эса йирингли менингит этиологияси аниқланмаган.

Тадқиқот натижасига кўра, сўнгги йилларда *N.meningitidis* чақирган йирингли менингитларнинг учраш даражаси пасайиб бормоқда, бизнинг тадқиқотда менингококкли инфекция 15 (7,2%) ҳолатларда кузатилди.

Адабиётлар шарҳидан маълумки, *H.influenzae* ҳам *S. pneumoniae* ва *N.meningitidis* каби болалардаги йирингли менингитларнинг асосий кўзғатувчиси ҳисобланади. Бизнинг тадқиқотимизда *H.influenzae* 3 та ҳолатларда аниқланди ҳамда 1,4% ташкил қилди ва бу Ўзбекистон Республикаси эмлаш календарига 2009 йилдан бошлаб *H.influenzae* қарши эмлашни киритиш билан боғлиқ. *S.pneumoniae*нинг лаборатор идентификацияси бир неча усуллар ёрдамида ўтказилди (2-расм).



2-расм. Кузатувдаги йирингли менингит билан оғриган беморларда *S.pneumoniae* аниқлаш усуллари (n=210)

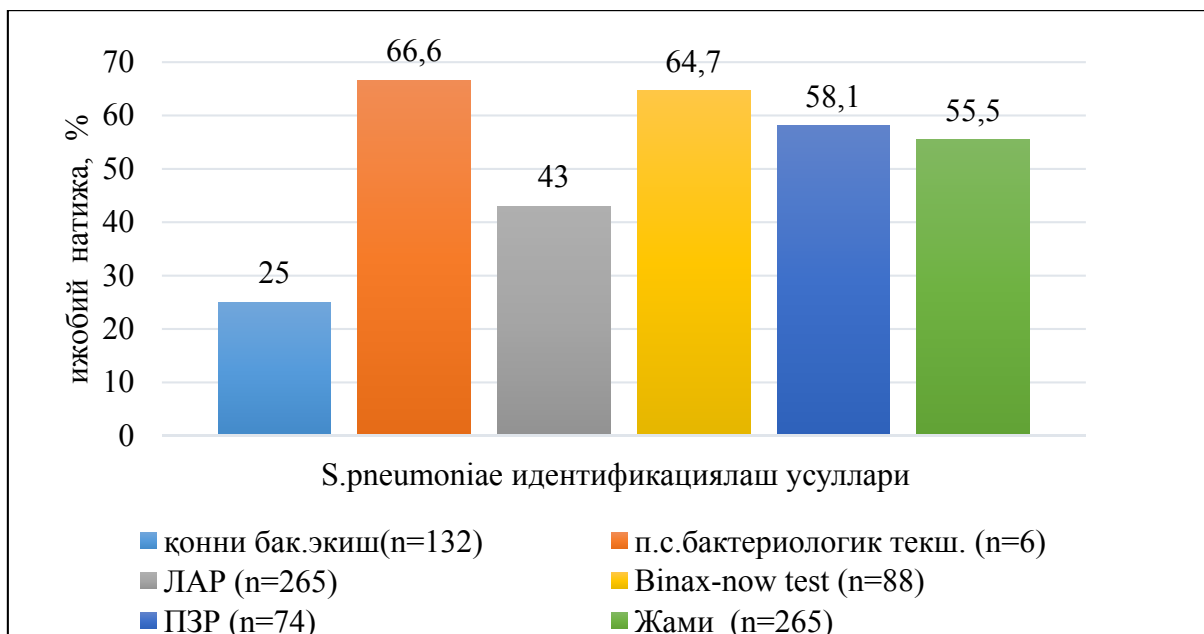
210 (100%) нафар йирингли менингит ташҳиси билан оғриган бемор болаларнинг 98 (46,6%) тасида бактериологик усул ёрдамида *S.pneumoniae* ажратиб олинган. ЛАР усулида 119 (100%) нафар беморлардан 102 (85,7%) тасида ҳамда иммунохроматографик синамада 22 (100%) та беморларнинг 20 (90,3%) тасида натижа ижобий бўлган. ПЗР-РВ усули ёрдамида *S.pneumoniae* 83 (100%) нафар беморлардан 51 (61,4%) тасида аниқланган (2-расм).

Шифохонадан ташқари пневмония билан касалланган болаларда *S.pneumoniae* ўрнини аниқлаш бўйича ўтказилган тадқиқот натижасига кўра, 265 нафар шифохонадан ташқари пневмония билан оғриган болаларнинг 147 тасида пневмококкли этиология турли хил усуллар ёрдамида аниқланди ва бу 55,5% ни ташкил қилган.

3-расмда кўрсатилганидек, бактериологик усул ёрдамида 37 та *S.pneumoniae* штамми (қондан 33 (25%) та штамм ва плеврал суюқликдан 4 (66,6%) штамм) ажратиб олинган. ЛАР усулида 265 нафар текширилувчиларнинг 114 нафарида ижобий бўлган ва 43% ташкил қилган.

Имунохроматографик синама ёрдамида 88 нафар беморларнинг 57 таси пешобда *S.pneumoniae* антигенини аниқлаш имкони бўлган ва 64,7% ни ташкил қилган. ПЗР усулида эса 74 та қон намуналарининг 43 (58,1%) тасида қўзғатувчи аниқланган. Касаллик ривожланиши бўйича анкета маълумотлари тахлилига кўра, 126 (85,7%) нафар болаларда пневмония ўткир респиратор вирусли инфекция клиник белгилари фонида ривожланган.

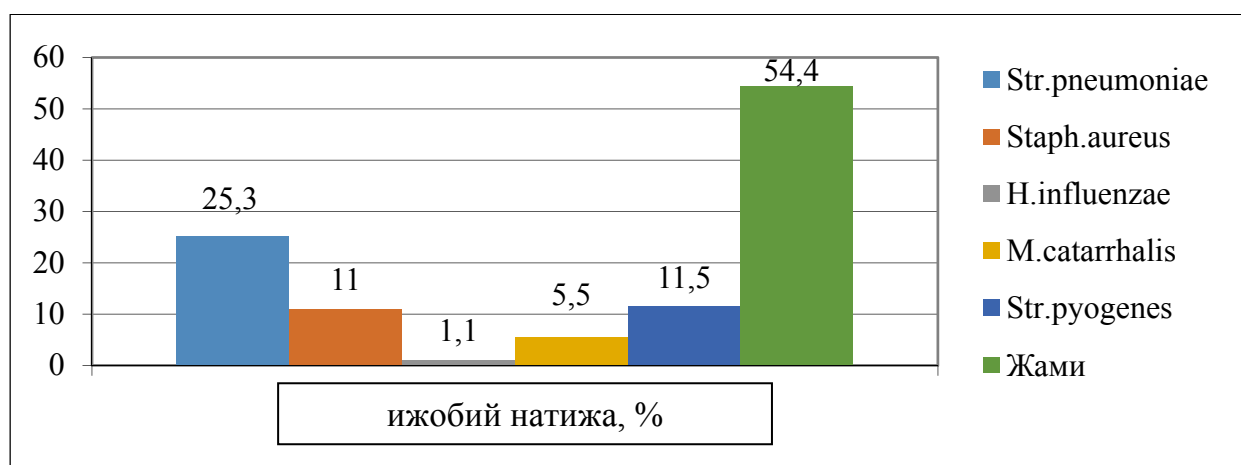
Шунга кўра, юқори нафас йўллари катари клиник симптомлари бўлган шифохонадан ташқари пневмонияли беморларда касалхонага келишнинг биринчи кунда бурун-ютқин шиллиғини парагрипп, аденовирусли инфекция ва РС-инфекция антигенларига вирусологик текширув ўтказилди. Тадқиқот натижаларига кўра, 126 нафар беморларнинг 10,3% да парагрипп, 23,0% да аденовирусли инфекция ва 13,5% РС-инфекция аниқланди.



3-расм. Шифохонадан ташқари пневмония билан оғриган беморларда *S.pneumoniae* аниқлаш натижалари (n=265)

Шу билан бир қаторда, 182 та ўрта қулоқ суюқлиги намуналарини бактериологик текширувида 46 та *S.pneumoniae* штамлари ажратиб олинди ва бу ўткир йирингли ўрта отитнинг 25,3% ташкил қилди (4-расм).

4-расмдан кўриниб турибдики, бизнинг тадқиқотда ажратиб олинган микрофлорани турли хил қўзғатувчилар ташкил қилган, бунда *S. pneumoniae* 25,3%, *H.influenzae* 1,1%, *M.catarrhalis* 5,5%, *S.pyogenes* 11,5% ва *Staph.aureus* 11% ҳолатларни ташкил қилган. Бизнинг тадқиқот натижалари бошқа давлатларда ўтказилган кўп сонли бошқа тадқиқотларга мос келди. Аммо, ғарб давлатлари тадқиқотларида бизнинг тадқиқот натижаларидан фарқли равишда беморлардан *S.pneumoniae*нинг идентификация кўрсаткичи юқори бўлган (Dagan R., 2014).



4-расм. Ўткир ўрта отит билан оғриган беморларнинг ўрта қулоқ суюқлиги бактериологик текшируви натижалари (n=182)

Шундай қилиб, йирингли менингит, шифохонадан ташқари пневмония ва ўткир ўрта отит ривожланишида *S.pneumoniae* ўрнини аниқлаш бўйича ўтказилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, болаларда *Streptococcus pneumoniae* пневмококкли касалликларнинг турли хил шакллари чақириб, соғлиқни сақлаш тизими учун жиддий муаммо бўлиб қолмоқда.

Диссертациянинг «**Болаларда пневмококкли касалликларнинг клиник ва лаборатор хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобда *S.pneumoniae* чақирган пневмококкли менингит, пневмококкли пневмония ва ўткир ўрта отит билан оғриган беморларнинг клиник-лаборатор хусусиятларининг таҳлили келтирилган. 57,4% пневмококкли менингит иккиламчи бўлиб, пневмония, ўрта отит, синусит фонида ривожланган ҳамда 24,1% беморлар анамнезида бош мия жароҳати ва бошқа ножўя ҳолатлар мавжуд бўлган. 29,6% болаларда пневмококкли менингоэнцефалит аниқланган. Иккиламчи менингит/менингоэнцефалит бирламчидан фарқлироқ оғир кечиши, бош мия шиши, инфекция-токсик шок, ДВС-синдроми каби асоратлар ривожланиши билан фарқланди. Пневмококкли менингитга касалликни қайталаниб (28,7%) ва чўзилиб (49,1%) кечиши хос бўлди. 23,1% беморларда ўтказилган касалликнинг қолдиқ белгилари кузатилди. Пневмококкли менингитнинг оқибатлари беморларнинг ёшига боғлиқ бўлди, 76,0% беморлар тўлиқ тузалиб касалхонадан чиқарилган, гипертензион-гидроцефал синдром 5 ёшгача бўлган болаларда аниқланди (2,7%), пешона-мияча атаксияси 1,8%, астеноневрологик синдром 13,1%, симптоматик эпилепсия 1,8%, нейросенсор карлик 3,8%, ўлим ҳолати 0,9% ҳолатда кузатилди. Ўлим ҳолати мия комаси, пневмония, сепсис билан асоратланган йирингли менингоэнцефалит натижасида юзага келди.

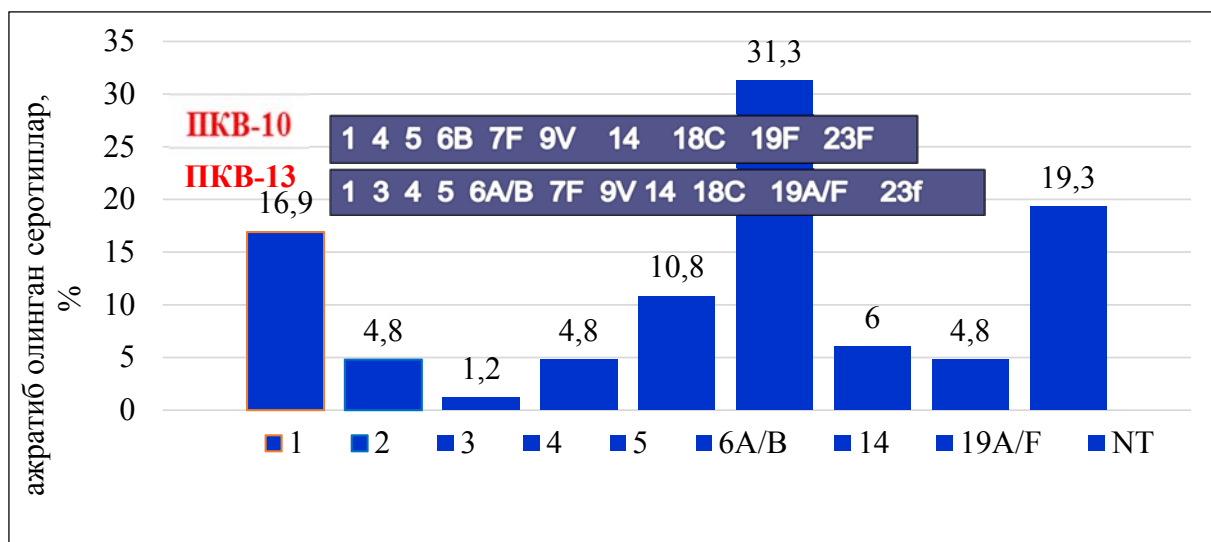
Кузатувдаги беморларда пневмококкли пневмония клиник кечиши таҳлиliga кўра, клиник ташхис токсикоз синдроми, нафас етишмовчилиги, маҳаллий физикал маълумотлар ва рентгенограммадаги инфилтратив ўзгаришларга асосланиб қўйилади. Рентгенограммада бўлакли (ёки лобар) пневмония устунлиги бўлиб, ўпка ўнг томонлама (83,6%) зарарланиши ҳамда кам ҳолатларда ўта оғир кечиш хос бўлган плеврит ривожланиши, лейкоцитоз (38,1%) ва С-реактив оксилни ошишини кўрсатди (62,6%).

Клиник материаллардан *S.pneumoniae* ажратиб олинган 46 нафар ўткир ўрта отитли беморлар клиник белгилари таҳлиliga кўра, пневмококкли ўткир ўрта отит клиникаси бошқа бактериал отитлар каби маҳаллий (қулоқда оғрик, йирингли оторея, эшитиш қобилиятини пасайиши, қулоқ шанғиллаши) ва умумий симптомлардан (иштаҳа пасайиши, уйқу бузилиши, иситма) иборат бўлди.

Диссертациянинг «**Соғлом болаларда *S.pneumoniae* назофарингеал ташувчанликка текшириш**» деб номланган бешинчи бобда соғлом болалардан олинган 72 та бурун-ютқин шиллиғини бактериологик текшириш натижалари келтирилган. Тадқиқот натижасида 53 (73,6%) та болалардан *S.pneumoniae* штаммини ажратиб олиш имкони бўлган, бу эса *S.pneumoniae* ташувчанлик юқори даражада эканлигидан далолат берган. Ўтказилган

тадқиқот натижасига кўра, соғлом болалар орасида *S.pneumoniae* ташувчанлик ривожланишида бир неча омиллар аҳамиятли бўлди. Сурункали ЛОР-касалликлари учраш даражаси ($P<0,001$, $RR=13,26$), кўшимча аллергологик анамнез ($P<0,001$, $RR=2,33$) каби омиллар статистик ишонарли аҳамиятга эга бўлган. Шу билан бир қаторда, болани уюшган жамоага қатнаши ($P<0,001$, $RR=2,72$), ота-оналарни чекиши ($P<0,05$, $RR=3,23$) каби омиллар ҳам ишонарли аҳамиятга эга бўлган.

Диссертациянинг «**Ажратиб олинган *S.pneumoniae* штаммларининг серотиплари тавсифи**» деб номланган олтинчи бобида ажратиб олинган *S.pneumoniae* турли хил серотипларини хусусиятлари аниқланди. Бизнинг тадқиқотда, пневмококкли менингитли болалардан 6A/B серотиплари, 1 серотип, 4 ва 5 серотиплар, 14 серотип, 2 серотип ва 19A/F серотиплар ажратиб олинди. Пневмонияли беморлардан 1, 3, 5, 6A, 14, 19 серотиплари ажратиб олинган бўлса, чет эл тадқиқотларида эса пневмонияли беморлардан кўп ҳолатларда 19, 23, 1, 5, 6B ва 3 серотиплар ажратиб олинган бўлган. 13-валентли вакцина (ПКВ-13) таркибига кирувчи серотиплар беморлардан ажратиб олинган *S.pneumoniae* серотиплари билан қиёсланганида, конъюгирланган вакцина таркибига 78,3% ажратиб олинган пневмококклар, 10-валентли вакцинада эса (ПКВ-10) 62,7% пневмококклар киришини кўрсатди (5-расм), бу эса бизга болалар орасида пневмококкли касалликларнинг инвазив шакллари чактирувчи серотипларни айланиб юриши тўғрисида маълумотлар олиш имконини берган.

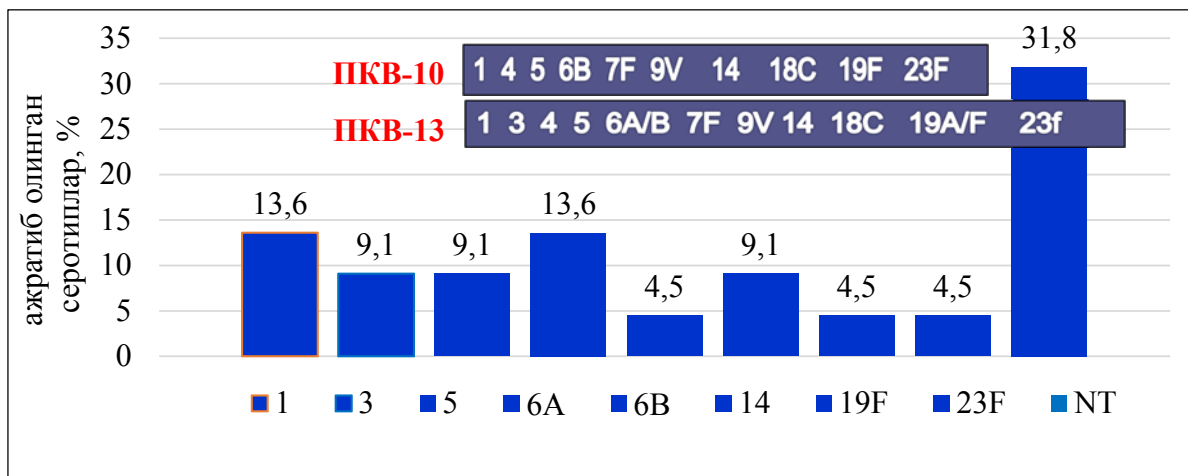


Изоҳ: 78,3% ажратиб олинган серотиплар ПКВ-13 таркибига киради;
 62,7% ажратиб олинган серотиплар ПКВ-10 таркибига киради

5-расм. Пневмококкли касалликларнинг инвазив шакллари билан касалланган беморлардан ажратиб олинган *S.pneumoniae* серотипларини тақсимланиши (n=83)

Кузатувдаги ўткир ўрта отит ташхиси билан оғриган болалардан ажратиб олинган *S.pneumoniae* штаммларини серотипларини аниқлаш

натижасига кўра, 1 серотип (13,7%) ва 6А серотип (13,7%) асосий серотиплар бўлган. Ажратиб олинган қолган серотиплар 3, 5, 6В, 14, 19F ва 23F мувофиқ равишда 9,1%, 9,1%, 4,5%, 9,1% ва 4,5% ташкил қилган. Аниқланган *S.pneumoniae* серотипларини вакцина серотиплари билан қиёслашда ўзаро мослик маълум бўлган: ПКВ13 - 68,2% га ва ПКВ10 - 45,5% га (6-расм).



Изох: 68,2% ажратиб олинган серотиплар ПКВ-13 таркибига киради
45,5% ажратиб олинган серотиплар ПКВ-10 таркибига киради

6-расм. Ўтқир ўрта отит билан оғриган беморлардан ажратиб олинган *S.pneumoniae* серотипларини тақсимланиши (n=22)

Кузатувдаги соғлом болалардан ажратиб олинган *S.pneumoniae* назофарингеал штаммларида 1 серотип, 5 серотип ва 6А (16,7%) устунликлари аниқланган. Ажратиб олинган қолган серотиплар 3, 4, 6В, 2, 19F ва 23F мувофиқ равишда 8,3%, 12,5%, 4,2%, 4,2%, 8,3% ва 4,2% ташкил қилган. *S.pneumoniae* типга ажратилмайдиган штаммлари иккита ҳолатларда ажратиб олинган. Бундан ташқари, бизнинг тадқиқотда вакцина таркибига кирмаган *S.pneumoniae* 2 серотипи ликвор ва бурун-ютқин шиллиғидан ажратиб олинган. *S.pneumoniae* назофарингеал ва клиник штаммларини серотиплаш бўйича олинган натижалар амалий аҳамиятга эга, чунки, пневмококкли инфекцияларга қарши қўлланилаётган вакцина самарадорлиги пневмококкнинг турли хил жуғрофий ҳудуд ва давлатларда айланиб юривчи тарқалган серотипларига боғлиқ бўлади.

Диссертациянинг «*S.pneumoniae* клиник ва назофарингеал штаммларини микробга қарши дори воситарга нисбатан резистентлиги» деб номланган етинчи бобида беморлар ва соғлом ташувчилардан ажратиб олинган *S.pneumoniae* штаммларини микробга қарши дори воситарга нисбатан сезувчанлигини аниқлаш бўйича тадқиқот натижалари келтирилган. Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, пневмококкли касалликларнинг инвазив шакллари чакирувчи *S.pneumoniae* штаммлари популяциясида бир қатор макролид препаратларига нисбатан (эритромицин 36,3% (минимал таъсири концентрацияси (МТК) ≥ 1 мг/л) *S.pneumoniae* резистент штаммлари), ампициллин (11,9% резистент штаммлар ва 31,8% *S. pneumoniae*

штампларини оралиқ резистентлиги) ва фторхинолонларга (ципрофлоксацинга нисбатан 13,3% да резистентлик аниқланган (МТК \geq 4 мг/л), *S.pneumoniae* штампларини 3,7% да оралиқ резистентлик) резистентлик шаклланиш жараёни ривожланган.

Пневмококкни пенициллинга нисбатан турғунлигини юқорилиги тўғрисидаги замонавий маълумотларга қарамасдан, бизнинг маълумотларга кўра, пенициллинга нисбатан сезувчанлик (71,9% изолятларда МТК \leq 2 мг/л) ҳозиргача сақланиб қолганлигини кўрсатди. Шунини айтиб ўтиш керакки, эпидемиологик жиҳатдан аҳамиятли муаммо бу, эритромицин (36,3%) ва триметоприм/сульфаметоксазолга (53,3%) нисбатан турғун штаммлар устунлик қилиши аниқланмоқда. Ликвордан цефалоспоринларнинг III авлодига (цефотаксим, цефтриаксон) нисбатан 0,8% турғун штаммлар ва 2,2% оралиқ сезувчанликка эга пневмококк изолятларини аниқланиши антибиотикларга нисбатан турғунликни ошиб бориши, яқин йилларда пневмококкли касалликлар инвазив шакллариини цефалоспоринларнинг III авлоди билан даволаш имкони бўлмаслигига олиб келишини билдиради. Шунга кўра, антибактериал препаратларни қўллаш бўйича тавсияларда болаларда пневмококкли касалликларни инвазив шакллариини даволашда юқорида келтирилган препаратлардан рационал фойдаланиш зарурлиги мақсадга мувофиқ.

Ўткир ўрта отит билан касалланган беморлардан ажратиб олинган *S.pneumoniae* штампларини турғунлиги бўйича ўтказилган тадқиқот натижаларидан маълум бўлдики, пенициллин, β -лактама ва макролид антибиотикларга нисбатан резистентлик Европа давлатлари каби юқори эмас. Шунингдек, пневмококкларни триметоприм/сульфаметоксазолга нисбатан резистентлик даражасини ошиб бориши ва макролидли антибиотикларга (эритромицин) нисбатан *S.pneumoniae* резистент штаммлари сонини кўпайиб бориши кузатилмоқда, бу эса амбулатор амалиётида улардан асосланмаган ҳолда фойдаланиш натижаси ҳисобланади.

S.pneumoniae назофарингеал штампларини МТК бўйича антибиотикларга нисбатан резистентлиги маълумотларини тахлили, эритромицинга нисбатан юқори резистентликка эга штаммлар (МТК 8 мг/л – 1 штамм, МТК 4 мг/л – 3 штаммлар) 8 нафар сурункали тонзиллит бўлган болалардан ажратиб олинганлигини, 14 нафар болалардан оралиқ турғунликка эга штаммлар (МТК 0,5 мг/л – 1 штамм, МТК 0,25 мг/л – 2 штамма, МТК 0,125 мг/л – 2 штамм) олинганлигини кўрсатди. Макролидларга нисбатан турғунликка эга назофарингеал штаммлар 1, 5 ва 6А/В серотиплар билан ифодаланди. Триметоприм/сульфаметоксазолга нисбатан юқори резистентликка эга *S. pneumoniae* штамми ажратиб олинган ҳамда пенициллин, ампициллин, макролидлар, фторхинолонга нисбатан резистент штаммлар пайдо бўлиши кузатилган.

S.pneumoniae ташувчанлик даражасини юқорилиги, пневмококкли инфекциянинг инвазив шакллариини ривожланиши хавфи ва *S.pneumoniae* резистент штампларини шаклланиши бўйича олинган маълумотларга

асосланиб ҳамда *S.pneumoniae* клиник ва назофарингеал штаммларини айланиб юрвчи серотип таркибини аниқлаш, ушбу серотиплар вакцина таркибидаги серотиплар билан 78% да мос келишига боғлиқ ҳолда болаларни пневмококкли инфекцияга қарши эмлаш асослаб берилди ва тавсия этилди. 2015 йилнинг ноябр ойидан бошлаб, эмлашлар Миллий жадвалига 2 ойлик болаларга 13-валентли пневмококкли конъюгирланган вакцина киритилган. Эмлашнинг иқтисодий самарадорлигига болалар ўртасида пневмококкли инфекцияни ва пневмококкни антибиотикларга нисбатан резистентлигини камайтириш орқали эришилади.

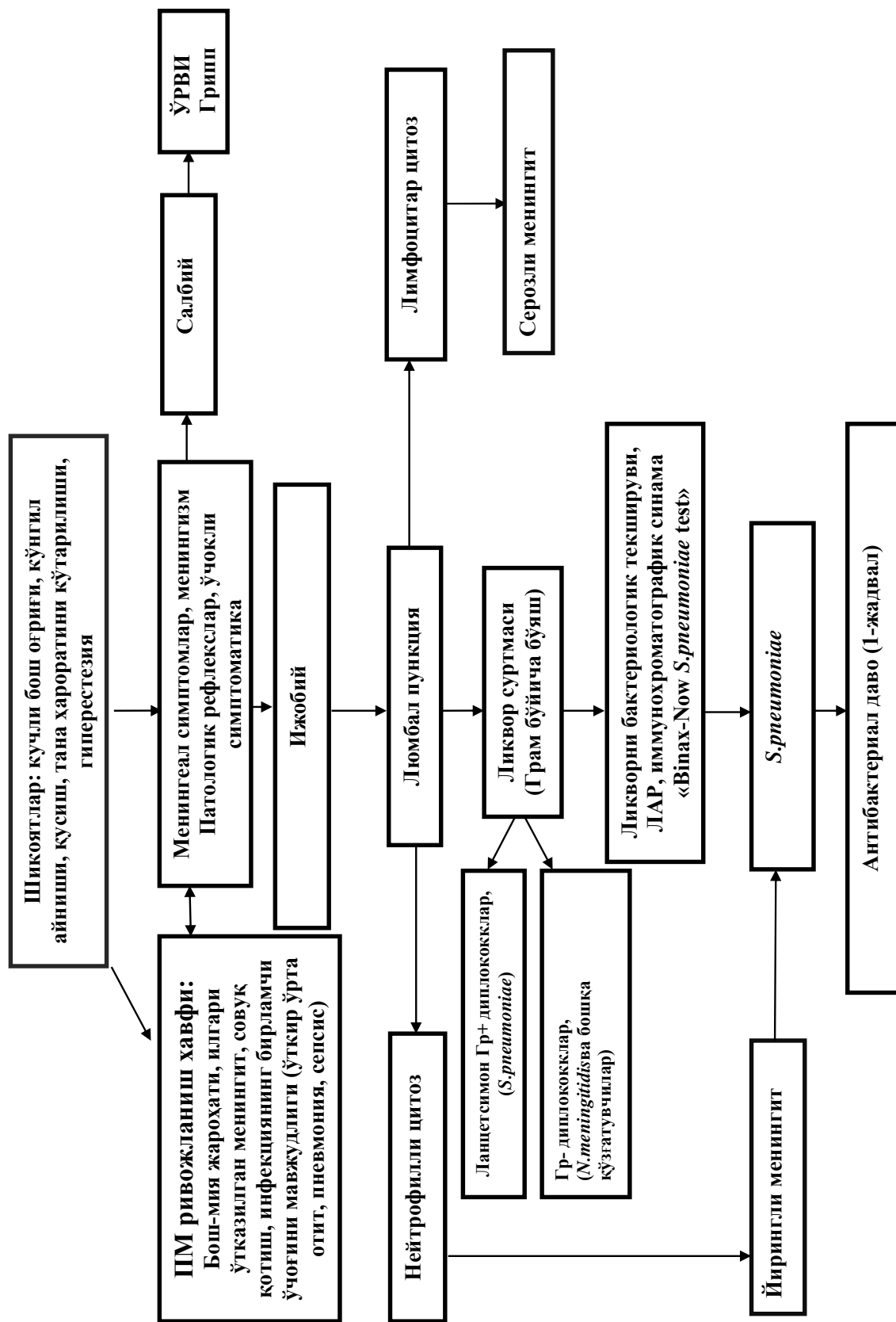
S.pneumoniae чақирган пневмококкли менингит, шифохонадан ташқари пневмония ва ўткир ўрта отитли кузатувдаги беморларнинг клиник-лаборатор маълумотларининг таҳлили ҳамда микробга қарши препаратларга нисбатан *S.pneumoniae* штаммларини сезувчанлиги бўйича олинган маълумотларга асосланиб, пневмококкли касалликларни эрта ташхисоти тизими (7-, 8-, 9-расмлар) ва болаларда пневмококкли инфекциянинг турли хил клиник шаклларида антибактериал терапия бўйича тавсиялар (1-, 2-, 3-жадвал) ишлаб чиқилди.

1-жадвал

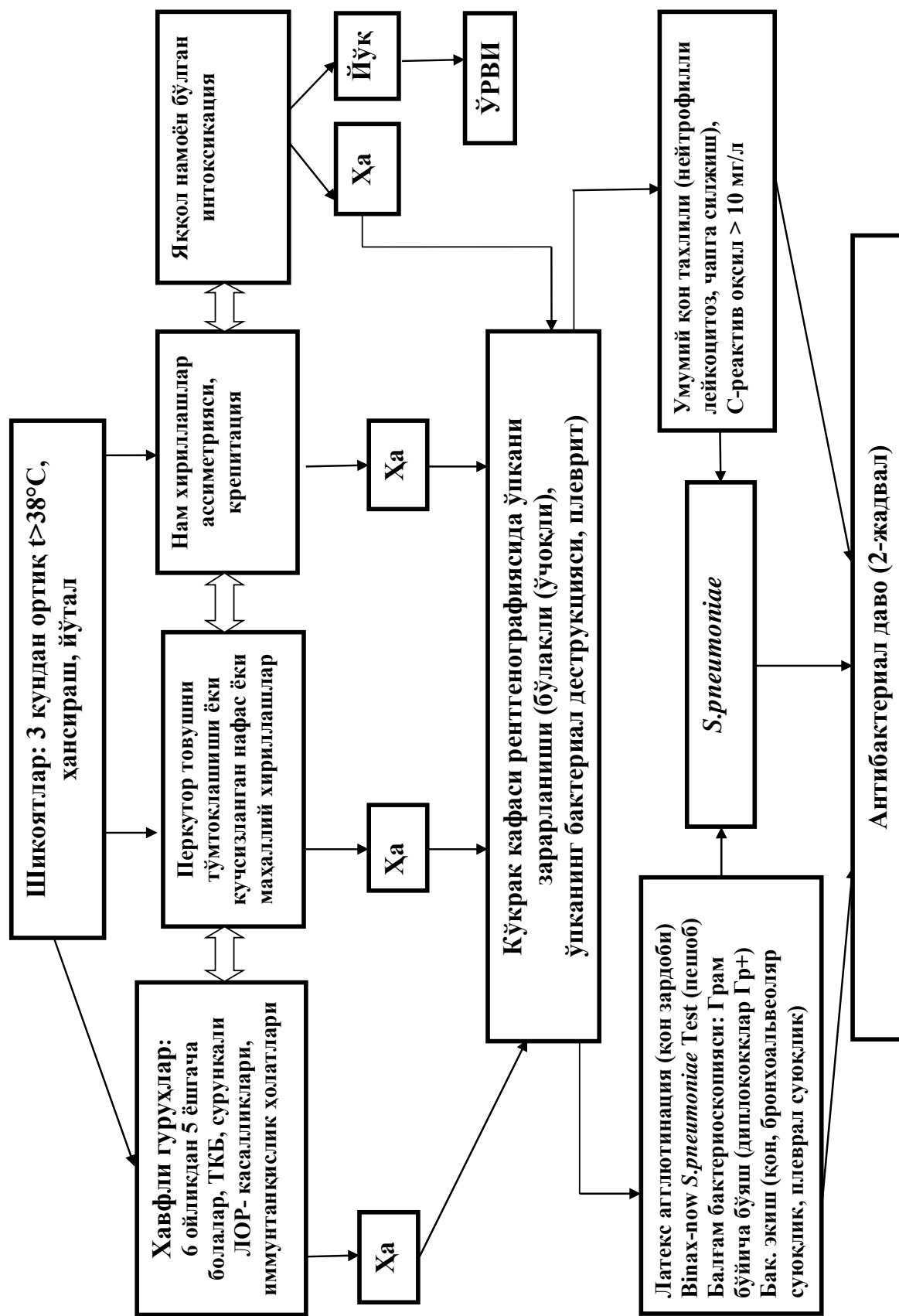
Болаларда пневмококкли менингит билан оғриган беморлар антибактериал терапияси

| № | Антибактериал терапия | Антибиотик/Доза/кг/сут / Қабуллар орасидаги интервал |
|---|---|--|
| 1. | Менингит, эмпирик терапия (ликворда граммуслат диплококклар аниқланган) | Пенициллин 4 млн ТБ в/и ҳар 4 соатда. Цефтриаксон 2 г в/и ҳар 12 соатда ёки цефотаксим 2 г в/и ҳар 4 – 6 соатда. β- лактамларга нисбатан аллергия мавжудлигида: ванкомицин 15 мг/кг в/и ҳар 6-12 с + рифампицин 600 мг в/и суткасига 1 маҳал |
| 2. | Менингит, мақсадга йўналтирилган даво | |
| | а) пенициллин МПК < 0,1 мкг/мл | Пенициллин 4 млн ТБ в/и ҳар 4 соатда. β- лактамларга аллергияда: ванкомицин 15 мг/кг в/и ҳар 6-12 с + рифампицин 600 мг в/и суткасига 1 маҳал |
| | б) пенициллин МПК > 1,0 мкг/мл ёки цефтриаксон МПК > 0,5 мкг/мл | Цефтриаксон 100 мг/кг в/и ҳар 6 соатда ёки цефотаксим 50 – 100 мг/кг ҳар 6 соатда |
| Менингитда антибактериал терапия давомийлиги клиник симптомлар динамикаси ва ликвор санациясига боғлиқ ҳолда 10 кундан 14 кунгача | | |

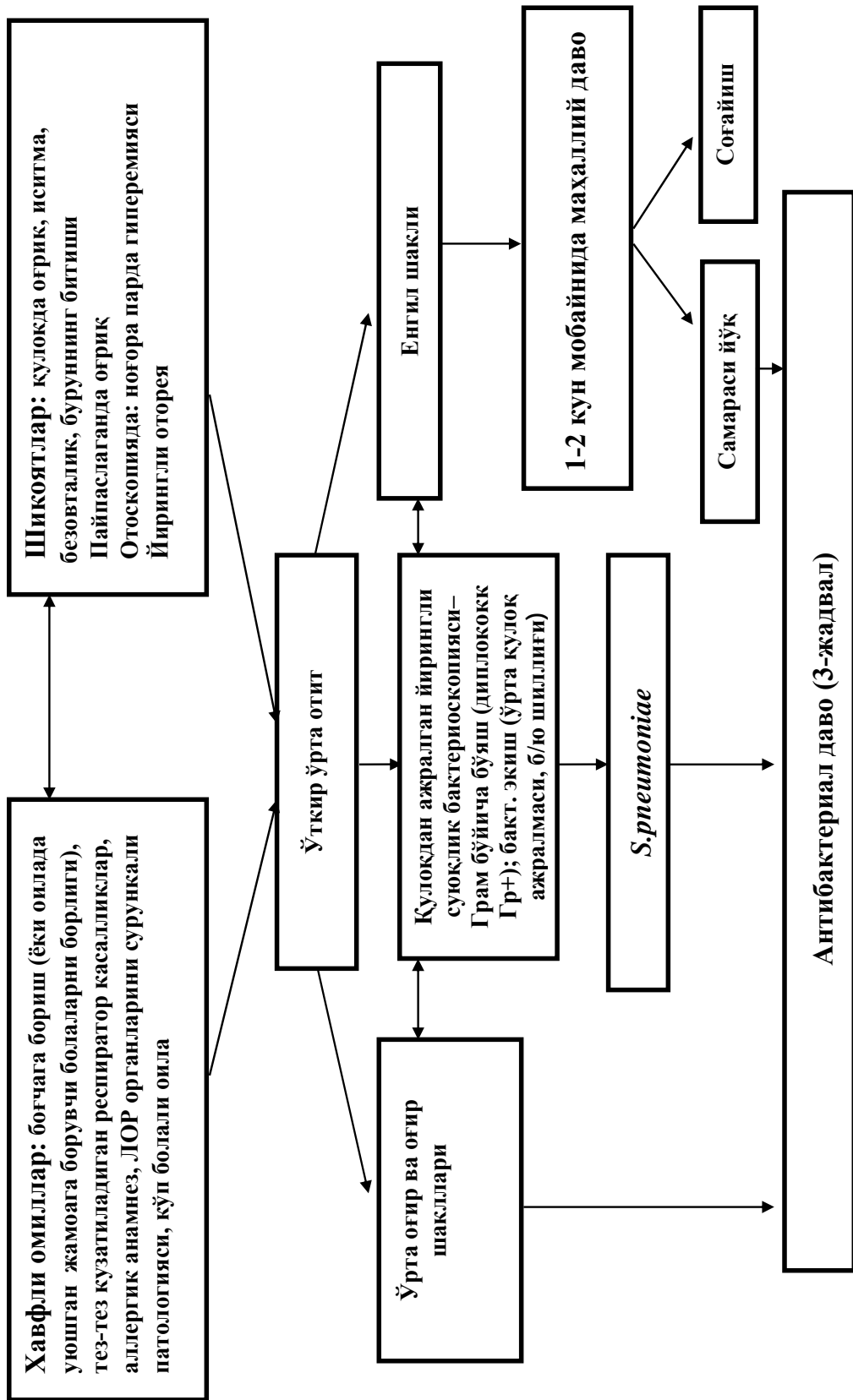
Ташхисот тизимлари ва эмпирик антибактериал терапияни тадбиқ этиш инвазив ва ноинвазив пневмококкли касалликлар билан касалланган болаларда ташхисот ва антибактериал терапия сифатини оширишга ва иқтисодий самарадорликга олиб келади.



7-расм. Болаларда пневмококкли менингитни (ПМ) таъхисотининг тизими



8-расм. Болаларда *S.pneumoniae* чақирган шифоҳадан ташқари пневмонияни ташхисотининг тизими



9-расм. Болаларда *S.pneumoniae* чакирган ўтқир ўрта отитни ташхисотининг тизими

Пневмококкли пневмония билан оғриган бемор болаларни антибактериал терапияси

| Беморларнинг ёши ва кечиб хусусиятлари | Бошланғич даво учун антибиотиклар | Альтернатив дори воситалари | Захира дори воситалари |
|--|---|--|---|
| 6 ойлик-5 ёш, амбулатор | Антибиотик /Доза/кг/сут /Қабуллар орасидаги интервал (соат) Амоксициллин 20-45 мг/ 8 с. ичишга | Антибиотик/ Доза/кг/сут / Қабуллар орасидаги интервал (соат) Амоксициллин/клавуланат; Амоксициллин/сульбактам 20-45 мг/12с., ичишга Макролидлар (перорал) | Антибиотик/Доза/кг/сут / Қабуллар орасидаги интервал (соат) ЦС (перорал) Цефтибутен 200 мг/12 с., ичишга Цефиксим 6-10 мл/ 12-24с., ичишга |
| 6 ойлик - 5 ёш, касалхонада | Ампициллин 100 минг ТБ/6-8 с., м/о Амоксициллин/клавуланат 45 мг/ сут/ 12 с., ичишга Ампициллин/сульбактам 100 мг/ 8с., м/о | ЦС Цефотаксим 50-100 минг ТБ/8с., м/о, в/и Цефтриаксон 50-100минг ТБ/12-24 с., м/о, в/и | ЦС II- IV Цефоперазон/сульбактам 80 минг ТБ /кг / 12с., м/о, в/и Кларитромицин 25-40 мг/6-8с. м/о, в/и Ванкомицин 40-45 мг/6-8с., м/о, в/и |
| 5 ёшдан катта, амбулатор | Амоксициллин 45 мг/8 с, ичишга Азитромицин 10 мг/1 кун, 5 мг/2-кундан 5 кунгача 1та кабул, ичишга | Амоксициллин/клавуланат; Амоксициллин/сульбактам 45 мг/сут/12 с., ичишга Кларитромицин 25-40 мг/6-8с., ичишга | ЦС (перорал) Цефтибутен 200 мг/12 с., ичишга Цефиксим 6-10 мл/12-24 с., ичишга |
| 5 ёшдан катта, касалхонада | Ампициллин 100 минг ТБ/6-8с., м/о, в/и Ампициллин/сульбактам 100 мг/ 8 с. м/о, в/и Ампициллин/сульбактам; Амоксициллин/клавуланат 45 мг/ сут/ 12 с., ичишга±макролид | Цефотаксим 75-100 минг ТБ /8с. м/о, в/и Цефтриаксон 50-75 минг ТБ /12-24 с.м/о, в/и Кларитромицин 25-40 мг/6-8с. м/о, в/и | Ванкомицин 40-45 мг/6-8 с., м/о, в/и Меропенем 60 мг/8с., м/о, в/и |
| 5 ёшдан катта, оғир шаклда | Цефотаксим 75-100 минг ТБ / 8с. м/о, в/и Цефтриаксон 50-100минг ТБ /12-24 с. м/о, в/и ±макролид | Цефепим 50 мг/кг/8-12 с., м/о, в/и Цефоперазон/сульбактам 80 минг ТБ /кг/6-12с., м/о, в/и±макролид | ЦС (химояланган) Ванкомицин 40-60 мг/6-8с., м/о, в/и Меропенем 60 мг/8с., м/о, в/и в/и+макролид |

Шнемококк этиологияли ўткир ўрта отит билан касалланган болалар антибактериал терапияси

| Беморларнинг ёши ва кечиб хусусиятлари | Бошланғич даво учун антибиотиклар | Альтернатив дори воситалари | Захира дори воситалари |
|--|---|---|--|
| Ўткир ўрта отит (асоратлансиз) | <p>Антибиотик /Доза/кг/сут /Қабуллар орасидаги интервал (соат)</p> <p>Амоксициллин 80 мг/ 8 с. ичишга (5 кун)</p> | <p>Антибиотик/ Доза/кг/сут / Қабуллар орасидаги интервал (соат)</p> <p>Амоксициллин/клавуланат 45 мг/ 12 с., ичишга β-лактамларга аллергия борлигида: Азитромицин 10 мг/1 кун, 5 мг/2-кундан 5 кунгача 1 та қабулга (5 кун)</p> | <p>Антибиотик/Доза/кг/сут / Қабуллар орасидаги интервал (соат)</p> <p>Цефуроксим аксетил 125-250 мг/ 12с., ичишга (7 кун) Кларитромицин 25-40 мг/6-8с., ичишга (5-7 кун)</p> |
| Ўткир ўрта отит (олдинги ойлар давомида антибиотико-терапия, амоксициллинни самарасизлиги) | <p>Амоксициллин/клавуланат 45 мг/ 12 с., ичишга (7-10 кун)</p> | <p>Цефуроксим аксетил 125-250 мг/ 12 с., ичишга (7 кун) Азитромицин 10 мг/1 кун, 5 мг/2-кундан 5-кунгача 1 та қабулга (5 кун)</p> | <p>Цефтибутен 200 мг/12 с., ичишга Цефиксим 6-10 мл/ 12-24с., ичишга Цефтриаксон 50-75 минг/12-24 с.м/о, в/и (3 кун) Кларитромицин 25-40 мг/6-8с., ичишга (5кун)</p> |
| Сурункали отитни авж олиши | <p>Цефтриаксон 50-100 минг/12-24 с.м/о, в/и (3 кун) Кларитромицин 25-40 мг/6-8с., ичишга (5кун)</p> | <p>Клиндамицин 10-40 мг/6-8 с./в/и, м/о (7-10 кун)</p> | <p>Рифампицин 10 – 20 мг/ 1 марта, ичишга (5 кун) Ванкомицин 40-60 мг, 6-8с., м/о, в/и</p> |

ХУЛОСА

«Болаларда пневмококкли инфекциянинг ташхиси, даволаш ва профилактикасини такомиллаштириш» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди.

1. Йирингли менингит (51,4%), шифохонадан ташқари пневмония (55,5%) ва ўткир ўрта отит билан оғриган бемор болаларда (25,3%) *Streptococcus pneumoniae*нинг етакчи ўрни аниқланди.

2. Болалардаги пневмококкли менингитнинг (ПМ) клиник кўринишига тўлиқ менингеал симптомларни (100%) ривожланиши хос бўлиб, боланинг ёшига боғлиқ бўлди: 5 ёшгача болаладга менингеал симптомларни тез орқага қайтиши, 5 ёшдан катта болаларда – етакчи симптомларни давомий сақланиши хослиги аниқланди. ПМга касалликни чўзилган (49,1%) ва қайталаниб (28,7%) кечиши хос. Иккиламчи ПМ 57,4% беморларда кузатилиб, касалликни нейросенсор карлик (6,5%; $P < 0,05$), ўлим ҳолати (1 та ҳолат) ривожланиши билан оғир асоратланган шаклда кечиш билан тавсифланди. Оғир шакллари *S. pneumoniae* 6A/B, 1, 2, 19F серотиплари томонидан чақирилиши аниқланди.

3. Пневмококкли пневмониянинг (ПП) клиник симптомларига респиратор тракт ўткир инфекцияларига хос бўлган интоксикация синдроми, нафас етишмовчилиги, маҳаллий физикал маълумотлар ва рентгенограммада инфилтратив ўзгаришларни кўшилиши акс этди. Бўлакчи (ёки лобар) пневмония, кўп ҳолатларда ўнг ўпкани зарарланиши (83,6%), лейкоцитоз (38,1%), ва С-реактив оксилни ошиши (62,6%) ўзига хос белгилар сифатида намоён бўлди. ПП нинг асоратланган оғир шакллари *S. pneumoniae* 1, 5, 6A серотиплари орқали чақирилганлиги аниқланди.

4. Болаларда пневмококкли ўткир ўрта отит (ЎЎО) клиникаси бошқа бактериал отитлар каби маҳаллий (қулоқда оғриқ, йирингли оторея, эшитиш қобилиятини пасайиши, қулоқ шанғиллаши) ва умумий симптомлардан (иштаҳа пасайиши, уйқунинг бузилиши, иситма) иборат бўлди. ЎЎО оғир шакллари 1 ва 6 серотиплар билан боғлиқ эканлиги аниқланди.

5. *S. pneumoniae* соғлом ташувчанлик 73,6%ни ташкил қилди ($n=72$). Назофарингеал ташувчанлик шаклланишида юқори хавfli омилларига сурункали ЛОР-касаликлари ($RR=13,26$), қўшимча аллергик анамнез ($RR=2,33$), ота-оналарни чекиши ($RR=3,23$), уюшганлик (болалар боғчаси, мактабга қатнаш) ($RR=2,72$) асосий ўрин эгаллаши қайд этилди.

6. Пневмококкли касалликларнинг инвазив шакллари (менингит ва шифохонадан ташқари пневмония) *S. pneumoniae*нинг аксарият ҳолларда 1 (32,6%), 5 (13,2%), 6A (15,6%) серотиплари чақириши аниқланди. Ажратиб олинган серотипларни ПКВ-10 вакцина таркибига кирувчи серотиплар билан мослиги 62,7% ва ПКВ-13 - 78,3% ни ташкил қилди. Болаларда ЎЎО келиб чиқишига сабаб бўладиган 1 (13,7%), 6A (13,7%), 3 (9,1%), 5 (9,1%), 6B (4,5%), 14 (4,5%), 19F (9,1%) ва 23F (4,5%) серотипларини пневмококкли

конъюгирланган вакцина - ПКВ-10 серотиплари билан мос келиши 45,5% ва ПКВ-13 - 68,2% ташкил қилди. Олинган натижалар 2015 йилнинг ноябр ойидан бошлаб профилактик эмлаш Миллий жадвалига пневмококкли конъюгирланган ПКВ-13 вакцинасини киритишни тавсия этишга имкон берди.

7. *S.pneumoniae* клиник ва назофарингеал изолятларини пенициллин (27,7%), макролидлар (15,1-36,2%) ва триметоприм/сульфаметоксазолга (53,3-69,5%) нисбатан резистентликнинг ўртача даражасининг юқорилиги аниқланди, бу эса аҳолининг болалар популяциясида резистент штаммларни тарқалиши билан боғлиқ ноҳўя ҳолатга олиб келишини кўрсатади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

ТАДЖИЕВА НИГОРА УБАЙДУЛЛАЕВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И
ПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

14.00.10 - Инфекционные болезни

14.00.09 - Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

город Ташкент - 2018 год

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.2.DSc/Tib68

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте эпидемиологии, микробиологии и инфекционных 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).

Научные консультанты:

Туйчиев Лазиз Надирович

доктор медицинских наук

Даминов Тургунпулат Абидович

доктор медицинских наук, профессор,
академик Академии наук Республики Узбекистан

Официальные оппоненты:

Касимов Илхамджан Асамович

доктор медицинских наук, профессор

Шамсиев Фуркат Мухитдинович

доктор медицинских наук, профессор

Исхакова Халида Ильхамовна

доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства» (Российская Федерация)

Защита состоится « ____ » _____ 2018 г. в ____ ч. на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской академии (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 « ____ » _____ 2018 года
(протокол рассылки № ____ от _____ 2018 года)

Э. И. Мусабаев

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

Г. К. Худайкулова

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

Б. М. Таджиев

Председатель разового научного семинара при
разовом научном совете по присуждению
ученых степеней, д.м.н.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Пневмококковые инфекции являются одной из наиболее актуальных проблем в здравоохранении многих стран. По данным ВОЗ, от инвазивных пневмококковых заболеваний ежегодно умирают около 1,6 млн. людей, в том числе 1 млн. детей до 5 лет. Заболеваемость в Европе до сих пор составляет 16-20 человек на 100 тысяч населения, в США пневмококковая инфекция ежегодно вызывает 20 тыс. случаев менингитов и бактериемий¹. Несмотря на имеющиеся данные о бремени, таких тяжелых пневмококковых заболеваний как менингит, пневмония, бактериемия и других инвазивных инфекций у детей до 5 лет, пневмококковые инфекции остаются одним из актуальных проблем инфектологии.

Для совершенствования диагностики, лечения и профилактики пневмококковой инфекции у детей в мире проводится целый ряд целенаправленных научных исследований, в том числе определение этиологического фактора инфекционных и неинфекционных заболеваний среди детей; проведение скрининга для выявления носительства и ранней диагностики больных с пневмококковой инфекцией; выбор оптимальной терапии больных с пневмококковыми заболеваниями; обоснование ранних подходов к диагностике пневмококковой инфекции, изучение клинических и лабораторных особенностей инвазивных и неинвазивных пневмококковых заболеваний у детей; изучение факторов риска формирования здорового назофарингеального носительства среди детей, разработка современных вакцин против пневмококковой инфекции, определение спектра серотипов пневмококков, выделенных от больных и здоровых носителей; на основании изучения резистентности штаммов пневмококков совершенствование подходов к антибактериальной терапии больных с пневмококковой инфекцией, разработка алгоритмов ранней диагностики, лечения пневмококковых заболеваний и их осложнений.

В настоящее время в нашей стране принимаются масштабные целевые меры, по коренному улучшению качества и существенному расширению диапазона оказываемой населению медицинской помощи, особенно по охране материнства и детства, проведены заметные мероприятия по диагностике, лечению и профилактике пневмококковых заболеваний. В Стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы поставлены задачи по развитию и усовершенствованию ранней диагностики и профилактики заболеваний, а также по снижению младенческой и детской смертности². На сегодняшний день, при возможности профилактики пневмококковой инфекции путем вакцинации особенно актуально определение циркулирующих и вызывающих заболевания штам-

¹Брико Н.И. и др. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции. Междисциплинарное учебное пособие для врачей/ под редакцией академика РАН, профессора Н.И.Брико. - Москва, 2017. - 112 с.

²Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. N УП-4947 «Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах». Сборник законодательных актов.

мов *S. pneumoniae* в Узбекистане, что в свою очередь позволит прогнозировать и оценить эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей.

Настоящая диссертационная работа в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4577 от 10 декабря 2015 года «Об организационных мерах по разработке и реализации государственной программы «Год здоровой матери и ребенка»», № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Научные исследования, направленные на решение основных вопросов диагностики, лечения и профилактики пневмококковой инфекции у детей осуществляются в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе: Boston University (США); Robert Koch Institute (Германия); Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Germany (Германия); National Institute for Health and Welfare (Финляндия); University of Calgary (Канада); University of Copenhagen (Дания); University of Florida (США); Imagine Institute of Paris (Франция); University of Geneva (Швейцария); НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Научно-клинический центр детских инфекций (Россия), Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний (Узбекистан).

По направлению проблемы диагностики, лечения и профилактики пневмококковых заболеваний у детей получен ряд научных данных: в том числе, определен механизм формирования резистентности *S.pneumoniae* к антибактериальным препаратам (Boston University, США); выявлены полирезистентные штаммы пневмококков от больных пневмококковыми заболеваниями (Boston University, США); дана характеристика основных серотипов *S.pneumoniae*, выделенных от здоровых носителей в детском возрасте (University of Copenhagen, Дания); доказаны основные пути передачи, факторы риска пневмококковой инфекции у детей, определены основные антибиотики для стартовой терапии отитов и пневмонии, вызванной пневмококками (University of Florida, США); изучены молекулярно-генетические механизмы патогенеза пневмококковой инфекции

³Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведен на основании www.bu.edu; www.rki.de; www.iqwig.de; www.thl.fi; www.ucalgary.ca; www.ku.dk; www.ufl.edu; www.institutimagine.org; www.unige.ch и др. источников.

у детей (University of Florida, США); показана роль иммунодефицитного состояния при развитии таких осложнений как остеомиелит, эндокардит, плевропневмония при инвазивных формах пневмококковой инфекции (Imagine Institute of Paris, Франция); выявлены основные циркулирующие серотипы пневмококков, что позволило разработать региональные рекомендации по выбору эмпирической антибактериальной терапии при лечении пневмококковых инфекций, а также научно обосновать выбор пневмококковой вакцины и включение в календарь профилактических прививок (НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Россия); усовершенствованы подходы к диагностике, терапии и профилактике пневмококковой инфекции у детей (Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, Узбекистан).

В мире выполняются ряд приоритетных исследований по вопросам диагностики, лечения и профилактики пневмококковой инфекции у детей: в том числе, ранняя диагностика, лечение и профилактика пневмококковых инфекций; изучение факторов риска формирования здорового назофарингеального носительства среди детей, разработка современных вакцин против пневмококковой инфекции, определение спектра серотипов пневмококков, выделенных от больных и здоровых носителей; на основании изучения резистентности штаммов пневмококков совершенствование подходов к антибактериальной терапии больных с пневмококковой инфекцией, лечения пневмококковых заболеваний и их осложнений.

Степень изученности проблемы. Научные исследования, посвященные пневмококковой инфекции показывают, что сложность изучения основных аспектов пневмококковых инфекций обусловлена несовершенством применяемых в настоящее время классических методов диагностики и серотипирования *S.pneumoniae*. По мнению ведущих специалистов, занимающихся вопросами пневмококковых инфекций (Покровский В. И., 2016; Козлов Р. С., 2015), существующие методы молекулярно-генетической диагностики, при потенциально высокой по сравнению с классическим культуральным методом разрешающей способности, не могут одновременно обеспечить решение задач микробиологической диагностики и эпидемиологического надзора за пневмококковыми инфекциями и требуют последовательного применения, что не всегда доступно и экономически обоснованно (Soto K. et al., 2015).

На сегодняшний день, широко применяемым методом эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией является серотипирование (Баранов А. А., 2017; Даминов Т. А., 2016; Richter S. S., 2014). На основе серотипирования выделенных от больных клинических штаммов *S.pneumoniae* удается получить данные о преобладании тех или иных серотипов пневмококка в конкретном географическом регионе и принять меры специфической профилактики (Pichichero M. E., 2015). Профилактика пневмококковых инфекций, с позиции ВОЗ, сводится к тому, что вакцинация является един-

ственной эффективной мерой в борьбе с пневмококковыми заболеваниями (Kingman K. P., 2011). Эффективная антипневмококковая вакцинация может обеспечить снижение потребления антибиотиков за счет снижения заболеваемости (Cook B., 2017; Dagan R., 2014; Dortet L., 2016). Сравнение частоты заболевания пневмококковой инфекцией, у вакцинированных и невакцинированных детей в большинстве проведенных за рубежом испытаний показало 80-95% эффективность вакцинации (Hampton L. M., 2016; Pilishivili T., 2014).

Анализ научной литературы и проведенных исследований обосновывает необходимость изучения особенностей клинических симптомов различных форм пневмококковых заболеваний, дальнейшего совершенствования методов идентификации *S.pneumoniae* для решения задач по совершенствованию лечебных и профилактических мероприятий, направленных на снижение бремени пневмококковых инфекций у детей.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного научного исследования НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний «Усовершенствование диагностики, профилактики и фармакотерапии пневмококковых инфекций в до- и вакцинальный период» (2015-2017 гг.).

Целью исследования является совершенствование подходов к диагностике, лечению и профилактике пневмококковой инфекции у детей с учетом клинических особенностей болезни и микробиологических характеристик *Streptococcus pneumoniae*.

Задачи исследования:

определить частоту встречаемости пневмококковой инфекции в общей структуре гнойных менингитов, внебольничной пневмонии, острого среднего отита у детей;

изучить клинические и лабораторные особенности инвазивных (гнойный менингит, внебольничная пневмония) и неинвазивных (острый средний отит) пневмококковых заболеваний у детей;

изучить частоту и факторы риска формирования назофарингеального носительства *S.pneumoniae* у здоровых детей;

определить спектр циркулирующих серотипов *S. pneumoniae*, выделенных от больных и здоровых носителей, для разработки критериев отбора пневмококковых вакцин;

на основании полученных результатов резистентности *S. pneumoniae*, оптимизировать и рационализировать тактику антибактериальной терапии пневмококковых заболеваний у детей.

Объектом исследования явились дети в возрасте до 14 лет, больные с различными формами пневмококковых инфекций (гнойный менингит (n=210), внебольничная пневмония (n=265), острый средний отит (n=182)) и здоровые дети (n=72).

Предметом исследования явились ликвор, кровь, плевральная жид-

кость и содержимое среднего уха больных детей с пневмококковыми заболеваниями и назофарингеальная слизь здоровых детей.

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

Научная новизна исследования состоит в следующем:

доказана этиологическая роль *S.pneumoniae* в общей структуре гнойных менингитов, внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей;

доказаны факторы риска формирования здорового назофарингеального носительства *S.pneumoniae* у детей;

определен спектр преобладающих серотипов *S.pneumoniae* (1, 2, 5, 6A/B, 19F), циркулирующих в популяции детей среди больных гнойным менингитом, пневмонией, острым средним отитом и здоровых носителей;

на основании полученных результатов обоснована возможность использования пневмококковых вакцин с целью специфической профилактики;

научно обоснована резистентность к антибактериальным препаратам клинических и назофарингеальных штаммов *S.pneumoniae*.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявлены клинико-лабораторные особенности гнойных менингитов, пневмоний и острого среднего отита у детей, обусловленных *S.pneumoniae*;

выявлены факторы риска носительства *S.pneumoniae* у здоровых детей;

учитывая роль *S.pneumoniae*, в развитие гнойных менингитов, внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей, с целью создания протективного иммунитета, рекомендована вакцинация детей в возрасте с 2 месяцев - 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной ПКВ-13;

разработан алгоритм диагностики пневмококковых заболеваний у детей для выбора эмпирической антибактериальной терапии до получения результатов бактериологического исследования и/или при отсутствии высева возбудителя;

предложена тактика выбора антибактериальной терапии пневмококковых заболеваний у детей, разработанная на основании результатов чувствительности клинических и назофарингеальных штаммов *S.pneumoniae* к антимикробным препаратам.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования определяется применением теоретических и практических подходов и методов, достаточным объемом выборки больных, а также примененными в исследованиях современными, взаимодополняющими клиническими, лабораторными, эпидемиологическими, микробиологическими, молекулярно-генетическими, инструментальными и статистическими методами. Использование разных методов позволило установить наиболее значимые особенности пневмококковых инфекций, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в выявлении ве-

дущей роли основных серотипов *Streptococcus pneumoniae* в развитие гнойных менингитов, внебольничной пневмонии и острых средних отитов у детей.

Практическое значение результатов исследования заключается в том, что разработаны алгоритмы ранней диагностики и антибактериальной терапии при различных клинических формах пневмококковых инфекций у детей, выявлены основные серотипы *S.pneumoniae*, вызывающие инвазивные и неинвазивные формы пневмококковых заболеваний в детском возрасте, что позволило рекомендовать вакцинацию детей в возрасте с 2 месяцев 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ-13), что позволит снизить смертность и заболеваемость пневмококковыми заболеваниями среди детей, в частности менингитами, пневмонией, острым средним отитом у детей и уменьшит темпы роста антибиотикорезистентности.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по совершенствованию диагностики, лечения и профилактики пневмококковой инфекции у детей:

разработаны и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации «Оптимизация диагностики и антибактериальной терапии инвазивных пневмококковых заболеваний у детей» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/40 от 25 мая 2016 г.). Данные методические рекомендации служат ранней диагностике пневмококковых заболеваний и правильному выбору лечения различных форм пневмококковых заболеваний у детей;

полученные научные результаты по серотипированию *S.pneumoniae* позволили рекомендовать внедрение 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-13) в Национальный календарь профилактических прививок Республики Узбекистан, что утверждено в СанПиН № 0239-07 от 2015 года «Иммунопрофилактика инфекционных болезней в Республике Узбекистан». Данный законодательный документ позволил проводить массовую вакцинацию детей против пневмококковой инфекции;

полученные научные результаты по совершенствованию диагностики и лечения больных детей с пневмококковой инфекцией внедрены в практическое здравоохранение, в том числе деятельность «Центра по изучению антибиотикорезистентности микроорганизмов» (Протокол Министерства здравоохранения № 04/17 от 28 апреля 2016 г.), что позволит проводить мониторинг резистентности к антимикробным препаратам штаммов *S.pneumoniae*;

полученные научные результаты по совершенствованию диагностики и лечения больных детей с пневмококковой инфекцией внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практическую деятельность Областной клинической инфекционной больницы г. Самарканда, Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии МЗ РУз (заключение Министерства здравоохранения №8н-д/40 от 25 мая 2016 г.). Внедрение результатов исследования в клиническую практику привело к экономии средств (справка Министерства здравоохранения №8д-з/82

от 4 ноября 2016 г.). Специфическая профилактика пневмококковой инфекции у детей позволит снизить заболеваемость пневмококковыми заболеваниями, в частности менингитами, внебольничными пневмониями, острыми средними отитами и уменьшит смертность среди детей.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 7 международных и 9 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликовано 39 научных работ, в том числе 17 журнальных статей, из них 14 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем текстового материала составляет 189 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные аспекты вопросов диагностики, лечения и профилактики пневмококковой инфекции у детей**» представлен обзор литературных данных. В обзоре проведен анализ современных представлений об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, диагностике, подходов к лечению и профилактике пневмококковой инфекции у детей. Результаты проведенного анализа обосновали актуальность, цель и задачи исследования.

Во второй главе диссертации «**Клинический материал и методы исследования по совершенствованию диагностики, лечению и профилактике пневмококковой инфекции у детей**» описаны материалы и методы исследований. Настоящая работа выполнена на протяжении 2008-2014 гг. в клинических базах кафедры инфекционных заболеваний ТМА, кафедры педиатрии ТМА, кафедры отоларингологии ТашПМИ. Исследование проведено детям в возрасте до 14 лет, больным с различными формами пневмококковых инфекций (гнойный менингит (n=210), внебольничная пневмония (n=265), острый средний отит (n=182)) и здоровые дети (n=72). Бактериологическое выделение *S.pneumoniae*, определение её серотипов и чувствительности к ан-

антибиотикам проводилось на базе бактериологической лаборатории Городской клинической инфекционной больницы №1 г. Ташкента. ПЦР исследование материалов с целью идентификации *S. pneumoniae*, проводилось в ПЦР лаборатории НИИЭМИЗ МЗ РУз. Проспективное исследование проводилось с использованием общеклинических, бактериологических, серологических, молекулярно-генетических и статистических методов.

Бактериологический посев материалов проводился на чашки с шоколадным и кровяным агаром (HiMedia, India), предварительно прогревая в термостате при 37°C не менее 30 мин. В бактериологической лаборатории посевы инкубировали при 37°C в течение 24-48 часов в атмосфере, содержащей 5% CO₂. При наличии роста на плотных питательных средах проводили визуальную оценку выросших колоний, готовили мазок по Граму, определяли оксидазу, каталазу и в зависимости от полученного результата проводили дальнейшую идентификацию возбудителя и определение чувствительности к антибиотикам. Для контроля качества идентификации пневмококка использовали штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619. Также, использовали тест системы для быстрой идентификации *S. pneumoniae*: реакцию латексагглютинации (РЛА, Pastorex meningitis, Bio-Rad, Франция, и иммунохроматографический тест («BinaxNOW *Streptococcus pneumoniae* Test», США).

Для проведения ПЦР в реальном времени применяли набор реагентов «Ампли Сенс *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*-FL» производства ФБУН «Центрального НИИ Эпидемиологии» (Москва, Россия). Для детекции ДНК *S. pneumoniae* были использованы методики, основанные на амплификации фрагментов генов *lytA*, *psa* и *cpsA*. Выделение ДНК проводилось набором «РИБО-преп» согласно инструкции к набору. Анализ проводили на установке «Rotor-Genesystem PCR 6000» с использованием универсальной рабочей ПЦР смеси Tag-F вариант FER/FRT-50F. Все использованные реагенты для выделения ДНК и проведения ПЦР произведены в ФБУН «Центрального НИИ Эпидемиологии» (Россия).

Исследование на вирусы парагриппа, РС-инфекции и аденовирусной инфекции проводили методом флуоресцирующих антител в вирусологической лаборатории Центрального Государственного санитарно-эпидемиологического надзора г. Ташкента.

Чувствительность штаммов к антибиотикам изучалась диско-диффузионным методом (Mast Diagnostics, UK) и методом микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона (HiMedia, India) по рекомендациям CLSI, EUCAST, основанный на определении основного количественного показателя, характеризующего микробиологическую активность антибиотика - величину минимальной подавляющей концентрации (МПК₅₀, МПК₉₀). Контроль качества определения чувствительности проводили с помощью контрольных штаммов *S. pneumoniae* ATCC 49619 (CLSI, 2009, 2012).

Определение серогрупп штаммов *S. pneumoniae* проводили с помощью диагностических сывороток Pneumotest-Latex (Statens Serum Institute, Дания).

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Для выявления значимости факторов способствующих формированию здорового назофарингеального носительства *S. pneumoniae* рассчитывали относительный риск развития заболевания, что означало отношение заболеваемости в группе, подвергавшейся воздействию к заболеваемости в группе, не подвергавшейся воздействию. Относительный риск показывает силу связи между воздействием и заболеванием (Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 2004).

В третьей главе диссертации «**Результаты исследования роли *S.pneumoniae* при гнойном менингите/менингоэнцефалите, внебольничной пневмонии, остром среднем отите у детей**» результаты исследования роли *S. pneumoniae* в развитии гнойных менингитов, пневмоний и острого среднего отита у детей. Так, проведенные исследования показали, что основным этиологическим фактором гнойных менингитов у обследованных детей являлся *S.pneumoniae* (51,4%), а также выделены *Neisseria meningitidis* (7,2%), *Haemophilus influenzae* (1,4%), *Staphylococcus spp.*(1,0%). В 39,0% случаях этиология гнойного менингита осталась не установленной (рис. 1).

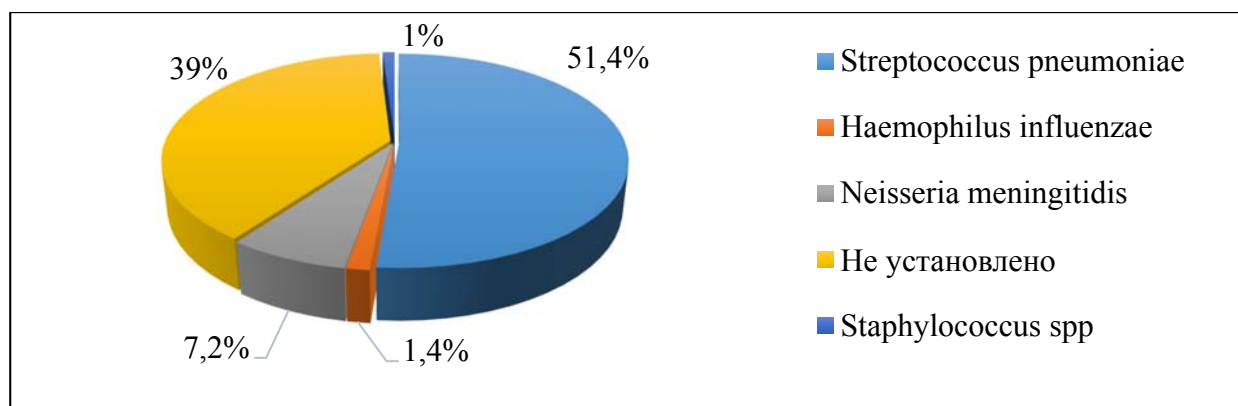


Рис. 1. Этиологическая структура гнойных менингитов в группе обследованных детей (n=210)

Результаты полученных данных по этиологической расшифровке гнойных менингитов показали, что за последние годы частота встречаемости гнойных менингитов, обусловленных *N.meningitidis* снижается, в нашем исследовании менингококковая инфекция встречалась в 15 (7,2%) случаях (рис.1). *H.influenzae* выявлено в 3-х случаях, что составило 1,4%, что возможно связано с внедрением в календарь профилактических прививок Республики Узбекистан вакцинации против *H.Influenzae* в 2009 году.

Лабораторная идентификация возбудителей гнойных менингитов у обследованных больных, проводилась несколькими методами исследования. Так, бактериологическим методом *S.pneumoniae* идентифицирован у 98 (46,6%) из 210 (100%) больных с гнойным менингитом. В РЛА результат был положительным у 102 (85,7%) из 119 (100%) больных и иммунохроматогра-

фический тест был положительным у 20 (90,3%) из 22 (100%) детей с гнойным менингитом. Методом ПЦР-РВ *S.pneumoniae* идентифицирован у 51 (61,4%) из 83 (100%) больных (рис. 2).

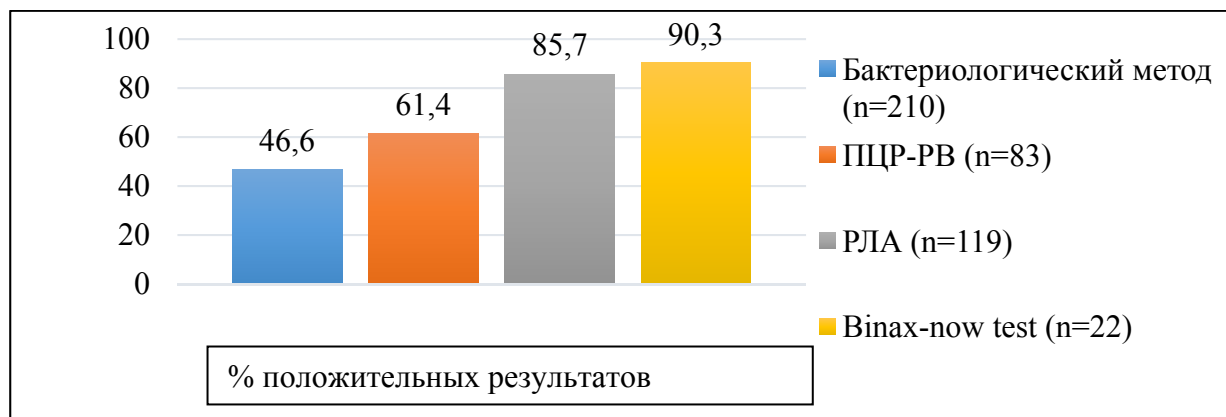


Рис. 2. Методы идентификации *S.pneumoniae* у обследованных больных (n=210)

Исследования по изучению роли *S.pneumoniae* у больных с внебольничной пневмонией показали, что из 265 обследованных больных с внебольничной пневмонией детей, пневмококковая этиология идентифицирована различными методами исследования у 147 детей, что составило 55,5% случаев. Как показано на рисунке 3, бактериологическим методом удалось выделить 37 штаммов *S.pneumoniae* (из крови 33 штаммов и плевральной жидкости 4 штаммов). РЛА было положительным у 114 больных из 265 обследованных больных с внебольничной пневмонией, что составило 43%. Иммунохроматографическим тестом удалось идентифицировать антиген *S.pneumoniae* в моче у 57 больных из 88, что составило 64,7% случаев. Методом ПЦР-РВ обнаружено у 43 (58,1%) из 74 образца крови (рис.3).

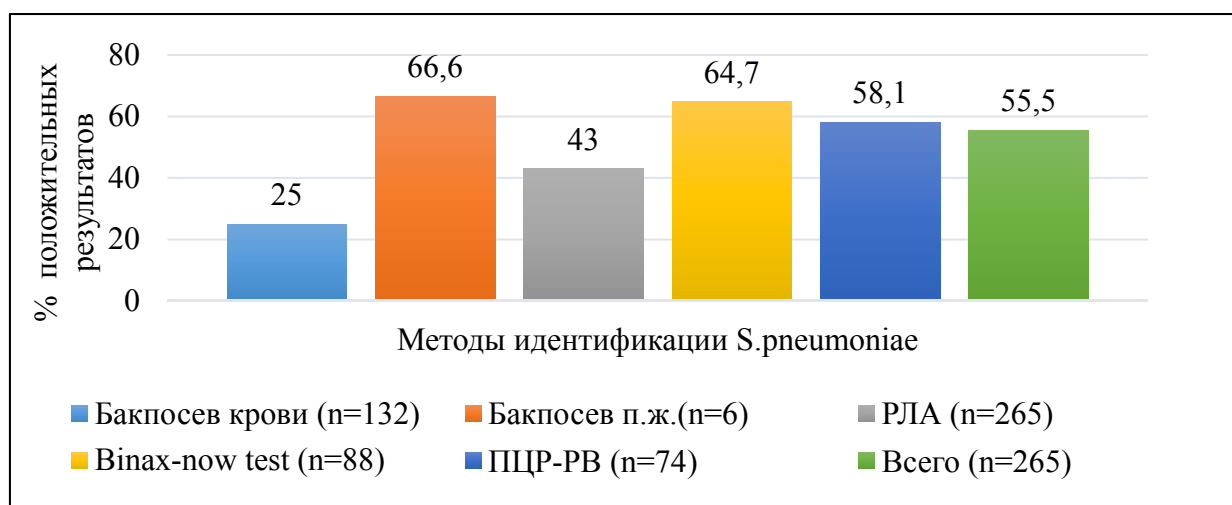


Рис. 3. Результаты идентификации *S.pneumoniae* у обследованных больных с внебольничной пневмонией (n=265)

Анализ анкетных данных по развитию болезни, установил, что у 126 (85,7%) детей пневмония развилась на фоне клинических проявлений острой респираторной вирусной инфекции. В связи с этим, больным с внебольничной пневмонией, имеющим клинические симптомы катарального воспаления верхних дыхательных путей в первый день поступления проводилось вирусологическое исследование носоглоточной слизи на антигены парагриппа, аденовирусной инфекции и РС-инфекции. Результаты исследования показали, из 126 больных идентифицированы в 10,3% случаев парагриппа, в 23,0% случаев аденовирусной инфекции и 13,5% РС-инфекции.

Также, из 182 образцов жидкости среднего уха бактериологическим методом выделено 46 штаммов *S.pneumoniae*, что составило 25,3% идентифицированных случаев острого гнойного среднего отита, пневмококковой этиологии. Как видно из рисунка 4, выделенная в нашем исследовании микрофлора представлена различными возбудителями, так частота выделения *S. pneumoniae* составила 25,3%, *H.influenzae* 1,1%, *M.catarrhalis* 5,5%, *S.pyogenes* 11,5% и *Staph.aureus* 11% случаев. Наши исследования совпадают с многочисленными исследованиями, проведенными в других странах. Однако, в отличие от исследований западных стран, показатели идентификации *S.pneumoniae* у больных намного выше полученных показателей в нашем исследовании (Dagan R., 2014).

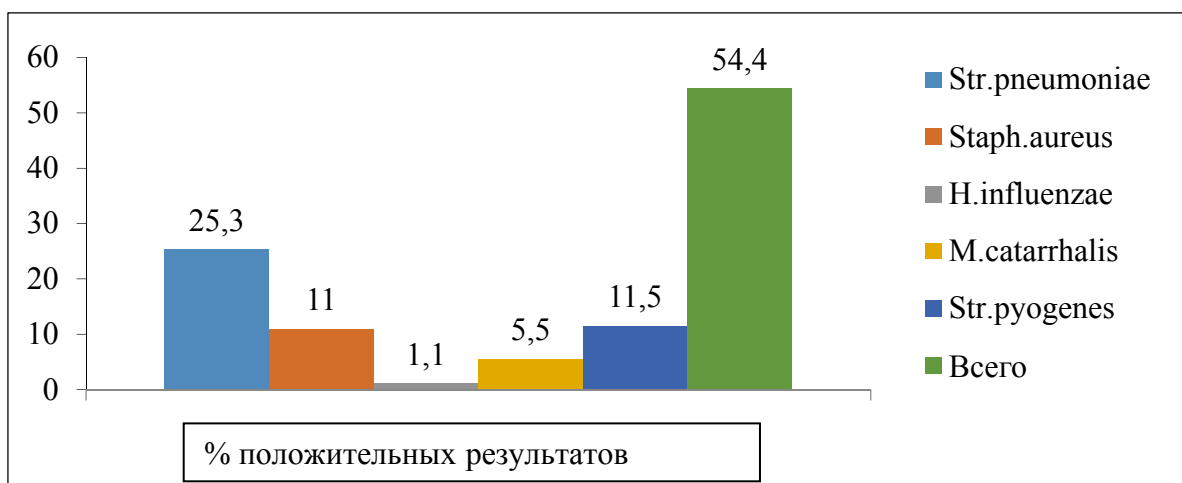


Рис. 4. Результаты бактериологического исследования жидкости среднего уха больных с острым средним отитом (n=182)

Таким образом, исследования роли *S.pneumoniae* в развитие гнойных менингитов, внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей, показало, что *Streptococcus pneumoniae* вызывая различные клинические формы пневмококковых заболеваний у детей, представляет собой значительную проблему для здравоохранения нашей страны.

В четвертой главе диссертации «**Клинические и лабораторные особенности пневмококковых заболеваний у детей**» представлен анализ клинико-лабораторных особенностей больных с пневмококковыми менингитами, пневмококковой пневмонией и острым средним отитом, вызванным *S.pneumoniae*.

Так, у 57,4% больных пневмококковый менингит являлся вторичным в результате пневмонии, отита, синусита и у 24,1% больных в анамнезе имелись черепно-мозговые травмы другие неблагоприятные состояния. Пневмококковый менингоэнцефалит выявлен у 29,6% детей. Вторичный менингит/менингоэнцефалит отличался от первичных более тяжелым течением с развитием таких осложнений как отек головного мозга, инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром. Для пневмококковых менингитов было характерным рецидивирующее (28,7%) и затяжное (49,1%) течение болезни. Остаточные проявления после перенесения заболевания наблюдались у 23,1% больных. Исходы пневмококкового менингита зависели от возраста больных, так 76,0% больных были выписаны с выздоровлением, гипертензионно-гидроцефальный синдром отмечался в основном у детей в возрасте до 5 лет (2,7%), лобно-мозжечковая атаксия у 1,8%, астеноневрологический синдром у 13,1%, симптоматическая эпилепсия у 1,8%, нейросенсорная тугоухость у 3,8%, летальный исход наблюдался в одном случае (0,9%), который был обусловлен гнойным менингоэнцефалитом, осложненным мозговой комой, пневмонией, сепсисом.

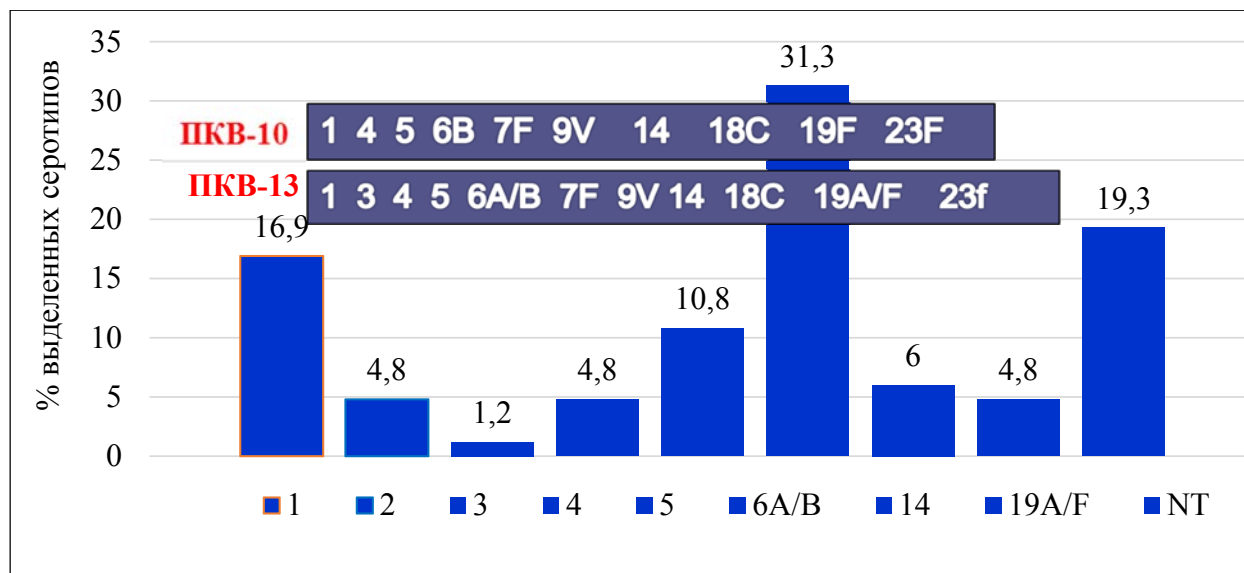
Анализ клинического течения пневмококковых пневмоний у больных показал, что клиническая диагностика складывается из синдромов токсикоза, дыхательной недостаточности, локальных физикальных данных и инфильтративных изменений на рентгенограмме. Характерным являлось преобладание долевого (или лобарной) пневмонии, с частым правосторонним поражением легких (83,6%), лейкоцитоз (38,1%), повышение С-реактивного белка (62,6%).

Анализ клинических проявлений 46 больных с острым средним отитом, из клинического материала которых был выделен *S.pneumoniae*, показал, что клиника пневмококкового среднего отита у детей как и при других бактериальных отитах характеризуется локальными (боль в ухе, гнойная оторея, понижение слуха и теребление уха) и общими симптомами (снижение аппетита, нарушение сна, лихорадка).

В пятой главе диссертации «**Исследование назофарингеального носительства *S.pneumoniae* у здоровых детей**» описаны результаты бактериологического исследования 72 проб носоглоточной слизи, выделенных от здоровых детей. В результате исследования, штаммы *S. pneumoniae* удалось выделить у 53 (73,6%) детей, что свидетельствовало о довольно высоком уровне носительства *S.pneumoniae*. Результаты проведенного исследования показали, что наиболее значимыми в поддержании носительства *S.pneumoniae* среди здоровых детей явились несколько факторов. Так, достоверно различалась частота встречаемости хронических ЛОР-заболеваний ($P<0,001$, $RR=13,26$), отягощенного аллергологического анамнеза ($P<0,001$, $RR=2,33$). Также, отмечалась достоверная значимость таких факторов как посещение ребенком организованного коллектива ($P<0,001$, $RR=2,72$), курение родителей ($P<0,05$, $RR=3,23$).

В шестой главе диссертации «Серотиповая характеристика выделенных штаммов *S.pneumoniae*» предметом исследования являлись особенности циркуляции различных серотипов *S.pneumoniae*, выделенных от больных. По нашим исследованиям, от детей с пневмококковыми менингитами удалось выделить серотипы 6A/B, серотип 1, серотипы 4 и 5, серотип 14, серотип 2 и серотип 19A/F. От больных с пневмонией выявлены серотипы 1, 3, 5, 6A, 14, 19, тогда как по данным зарубежных исследований к наиболее частым серотипам, выделенным от больных с пневмониями являлись серотипы 19, 23, 1, 5, 6B и 3. При сопоставлении серотипов, входящих в состав 13-валентной вакцины (ПКВ-13), с серотипами *S.pneumoniae*, выделенными от пациентов, перекрытие вакцинными серотипами отмечалось в 78,3% случаев, а перекрытие серотипами, входящими в состав 10-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ-10) в 62,7% случаев (рис. 5).

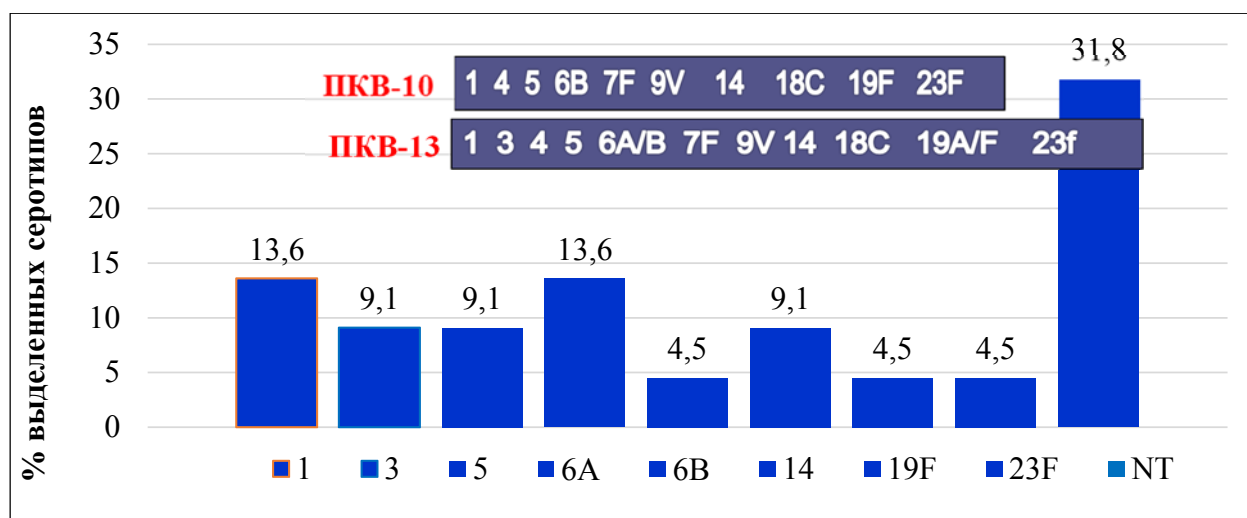
Определение серотипов клинических штаммов *S.pneumoniae*, позволило впервые получить данные о циркуляции серотипов вызывающих инвазивные формы пневмококковых заболеваний среди детей.



Примечание: 78,3% серотипов включены в ПКВ-13; 62,7% серотипов включены в ПКВ-10

Рис. 5. Распределение серотипов *S.pneumoniae*, выделенных от больных с инвазивными пневмококковыми заболеваниями (n=83)

Результаты серотипирования штаммов *S.pneumoniae*, выделенных от обследованных больных детей с острыми средними отитами показали, что основными серотипами явились 1 серотип (13,7%) и 6A серотип (13,7%). Остальные выделенные серотипы 3, 5, 6B, 14, 19F и 23F составили соответственно 9,1%, 9,1%, 4,5%, 9,1% и 4,5%. При сопоставлении выделенных серотипов *S.pneumoniae* от больных детей с ОСО, обнаружено покрытие вакцинных серотипов: ПКВ13 на 68,2% и ПКВ10 на 45,5% (рис.6).



Примечание: 68,2% серотипов включены в ПКВ-13; 45,5% серотипов включены в ПКВ-10

Рис. 6. Распределение серотипов *S. pneumoniae*, выделенных от больных с острым средним отитом (n=22)

Исследование назофарингальных штаммов *S.pneumoniae*, выделенных от здоровых детей показало превалирование серотипа 1, серотипов 5 и 6А (16,7%). Остальные выделенные серотипы 3, 4, 6В, 2, 19F и 23 F составили соответственно 8,3%, 12,5%, 4,2%, 4,2%, 8,3% и 4,2%. Нетипируемые штаммы *S.pneumoniae* были выявлены в двух случаях. Кроме этого, наши исследования позволили выявить серотип 2 *S.pneumoniae*, из ликвора и носоглоточной слизи, который не входит в состав современных вакцин.

Полученные результаты позволили сделать вывод о целесообразности внедрения вакцинации против пневмококковой инфекции в Узбекистане, которая приведет к значительному снижению заболеваемости пневмококковыми инфекциями среди детского возраста при применении пневмококковой конъюгированной вакцины – ПКВ-13.

В седьмой главе диссертации «**Резистентность клинических и назофарингеальных штаммов *S.pneumoniae* к антимикробным препаратам**» отражены результаты исследования чувствительности к антимикробным препаратам выделенных от больных и здоровых носителей штаммов *S.pneumoniae*. В целом полученные данные показали, что в популяции штаммов *S.pneumoniae*, вызывающих инвазивные пневмококковые заболевания, развиваются процессы формирования резистентности к препаратам ряда макролидов (эритромицин 36,3% (МПК \geq 1 мг/л) резистентных штаммов *S.pneumoniae*), ампициллину (11,9% резистентных штаммов и 31,8% с промежуточной резистентностью штаммов *S.pneumoniae*) и фторхинолонов (резистентность к цiproфлоксацину выявлена у 13,3% (МПК \geq 4 мг/л) и промежуточная резистентность у 3,7% штаммов *S.pneumoniae*).

Большой интерес представляли штаммы пневмококка устойчивые к пенициллину, которые составили 8,9% штаммов и 19,2% промежуточных штаммов. Несмотря на современные данные, о повышении устойчивости пневмококков к пенициллину, по нашим данным чувствительность к пени-

циллин (у 71,9% изолятов МПК \leq 2 мг/л) все еще сохраняется. Следует отметить, что важной в эпидемиологическом отношении проблемой является появление изолятов устойчивых к макролидам, фторхинолонам и ампициллину при преобладании штаммов, устойчивых к эритромицину (36,3%) и триметоприм/сульфаметоксазолу (53,3%).

Результаты наших исследований по устойчивости штаммов *S.pneumoniae*, выделенных от больных с ОСО показали, что резистентность к пенициллину, β -лактамам и макролидным антибиотикам не настолько высока, как в Европейских странах. С другой стороны, наблюдается высокий уровень резистентности пневмококков к триметоприм/сульфаметоксазолу и рост числа резистентных штаммов *S.pneumoniae* к макролидным антибиотикам (эритромицину) что, вероятно, является результатом их неоправданно частого использования в амбулаторной практике.

При анализе резистентности выделенных из носоглоточной слизи штаммов *S.pneumoniae*, резистентных к пенициллину (МПК $>$ 2 мг/л) было обнаружено в 18,8% и с промежуточной резистентностью в 3,8% случаях. Анализируя данные резистентности назофарингеальных штаммов *S. pneumoniae* к антибиотикам по МПК, следует отметить, что штаммы с высокой резистентностью к эритромицину были выделены у 8 детей (МПК 8 мг/л – 1 штамм, МПК 4 мг/л – 3 штамма), которые имели хронический тонзиллит, а у 14 детей были получены штаммы с промежуточной устойчивостью (МПК 0,5 мг/л – 1 штамм, МПК 0,25 мг/л – 2 штамма, МПК 0,125 мг/л – 2 штамма). Устойчивые к макролидам серотипы назофарингеальных штаммов были представлены 1, 5 и 6А/В серотипами. Обнаружена высокая резистентность *S. pneumoniae* к триметоприм/сульфаметоксазолу и отмечено появление резистентных штаммов к пенициллину, ампициллину, макролидам, фторхинолонам.

На основании полученных данных, о высоком уровне носительства *S.pneumoniae*, риске развития инвазивных форм пневмококковых инфекций и формирования резистентных штаммов *S.pneumoniae* у отдельных групп детей (находящихся в детских коллективах, имеющих хронические очаги инфекции, часто и длительно болеющие дети), а также определения серотипового состава циркулирующих клинических и назофарингеальных штаммов *S.pneumoniae*, перекрывающих выявленный спектр серотипов до 78%, обоснована и рекомендована вакцинация детей против пневмококковой инфекции. С учетом рекомендаций, в ноябре 2015 года в Национальный календарь профилактических прививок Республики Узбекистан внедрена вакцинация детей в возрасте с 2 месяцев - 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ-13). Экономическая эффективность от вакцинации будет достигнута путем снижения бремени пневмококковых инфекций среди детей и темпов роста антибиотикорезистентности.

На основании анализа клинико-лабораторных данных обследованных больных с менингитом, внебольничной пневмонии и острых средних отитов, вызванных *S.pneumoniae*, а также полученных результатов чувствительности клинических и назофарингеальных штаммов *S.pneumoniae* к современным

антимикробным препаратам, разработаны алгоритмы ранней диагностики пневмококковых заболеваний (рисунки 7, 8, 9) и рекомендации по антибактериальной терапии при различных клинических формах пневмококковых инфекций у детей (таблицы 1, 2, 3).

Таблица 1.

Антибактериальная терапия пневмококкового менингита у детей

| № | Антибактериальная терапия | Антибиотик/Доза/кг/сут /Интервал между приемом |
|--|--|--|
| 1. | Менингит, эмпирическая терапия (в ликворе выявлены грамположительные диплококки) | Пенициллин 4 млн ЕД в/в через каждые 4 ч. Цефтриаксон 2 г в/в через 12 ч или цефотаксим 2 г в/в через 4 – 6 ч. При аллергии на β- лактамы: ванкомицин 15 мг/кг в/в через 6-12 ч + рифампицин 600 мг в/в 1 раз в сутки |
| 2. | Менингит, целенаправленная терапия | |
| | а) МПК пенициллина < 0,1 мкг/мл | Пенициллин 4 млн ЕД в/в через 4 ч. При аллергии на β- лактамы: ванкомицин 15 мг/кг в/в через 6-12 ч + рифампицин 600 мг в/в 1 раз в сутки |
| | б) МПК пенициллина > 1,0 мкг/мл или МПК цефтриаксона > 0,5 мкг/мл | Цефтриаксон 100 мг/кг в/в через 6 ч или цефотаксим 50 – 100 мг/кг через 6ч. |
| Длительность проведения антибактериальной терапии при менингите от 10 до 14 дней в зависимости от динамики клинических симптомов и санации ликвора | | |

Внедрение алгоритмов диагностики и эмпирической антибактериальной терапии позволит повысить качество диагностики и антибактериальной терапии больных детей с инвазивными и неинвазивными пневмококковыми заболеваниями. Экономическая эффективность заключается в снижении затрат на лечение пневмококковых заболеваний у детей за счет назначения антибиотиков первого ряда (амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота, амоксициллин/сульбактам и их сочетания) местного производства вместо резервных антибиотиков (цефалоспорины III-IV поколения) при стартовой терапии.

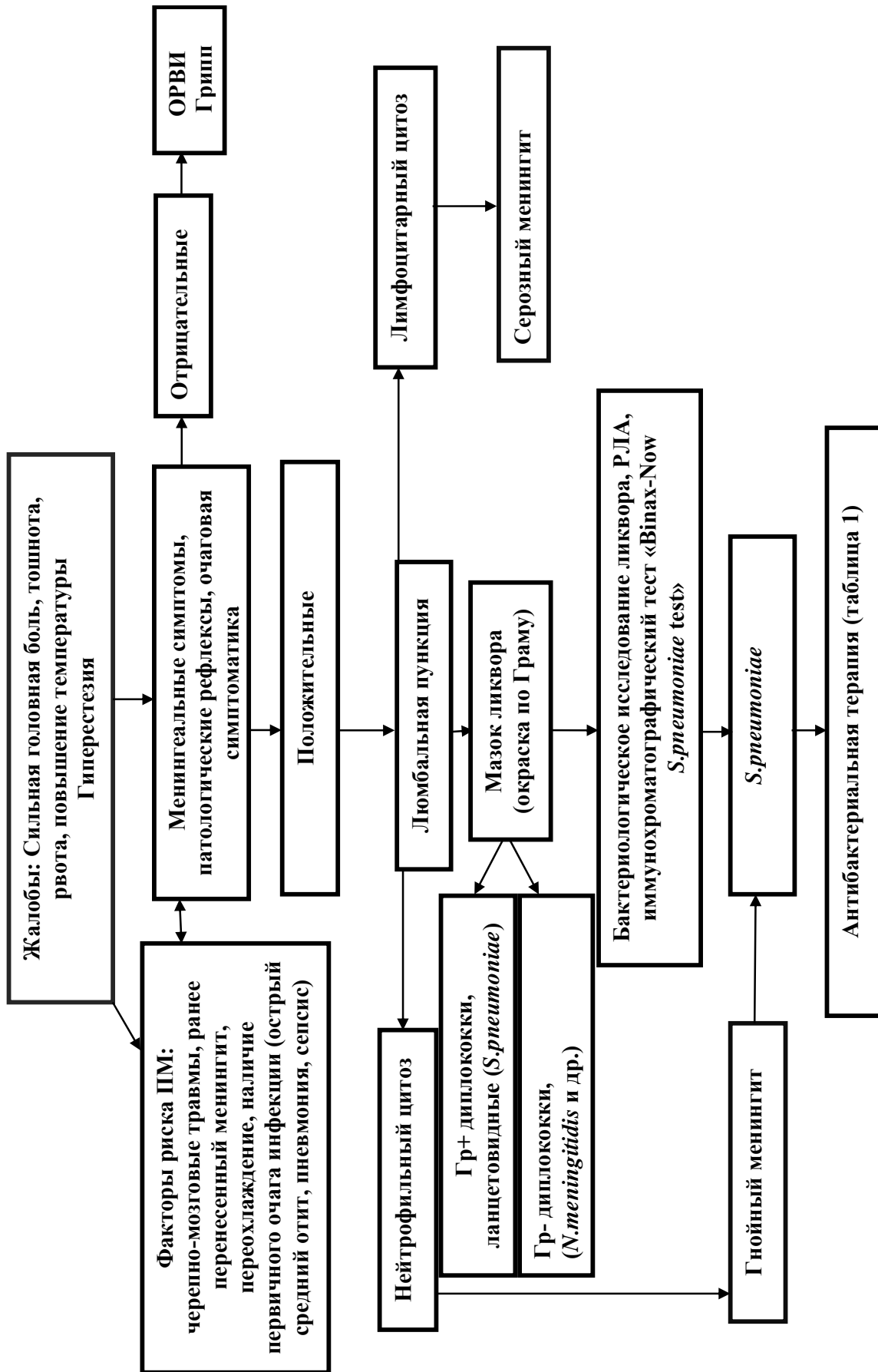


Рис. 7. Алгоритм диагностики пневмококковых менингитов (ПМ) у детей

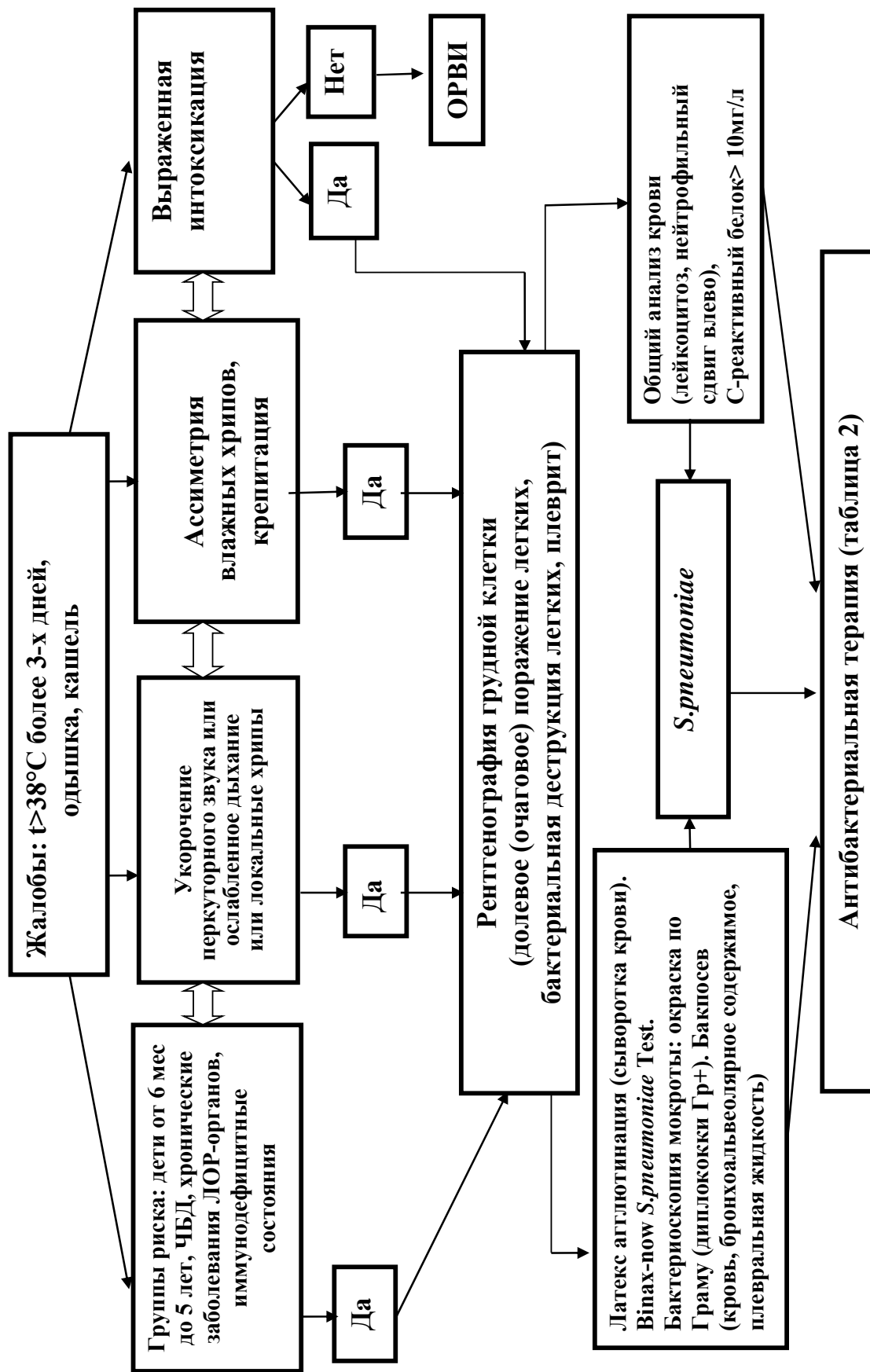


Рис. 8. Алгоритм диагностики внебольничной пневмонии у детей, обусловленной *S.pneumoniae*

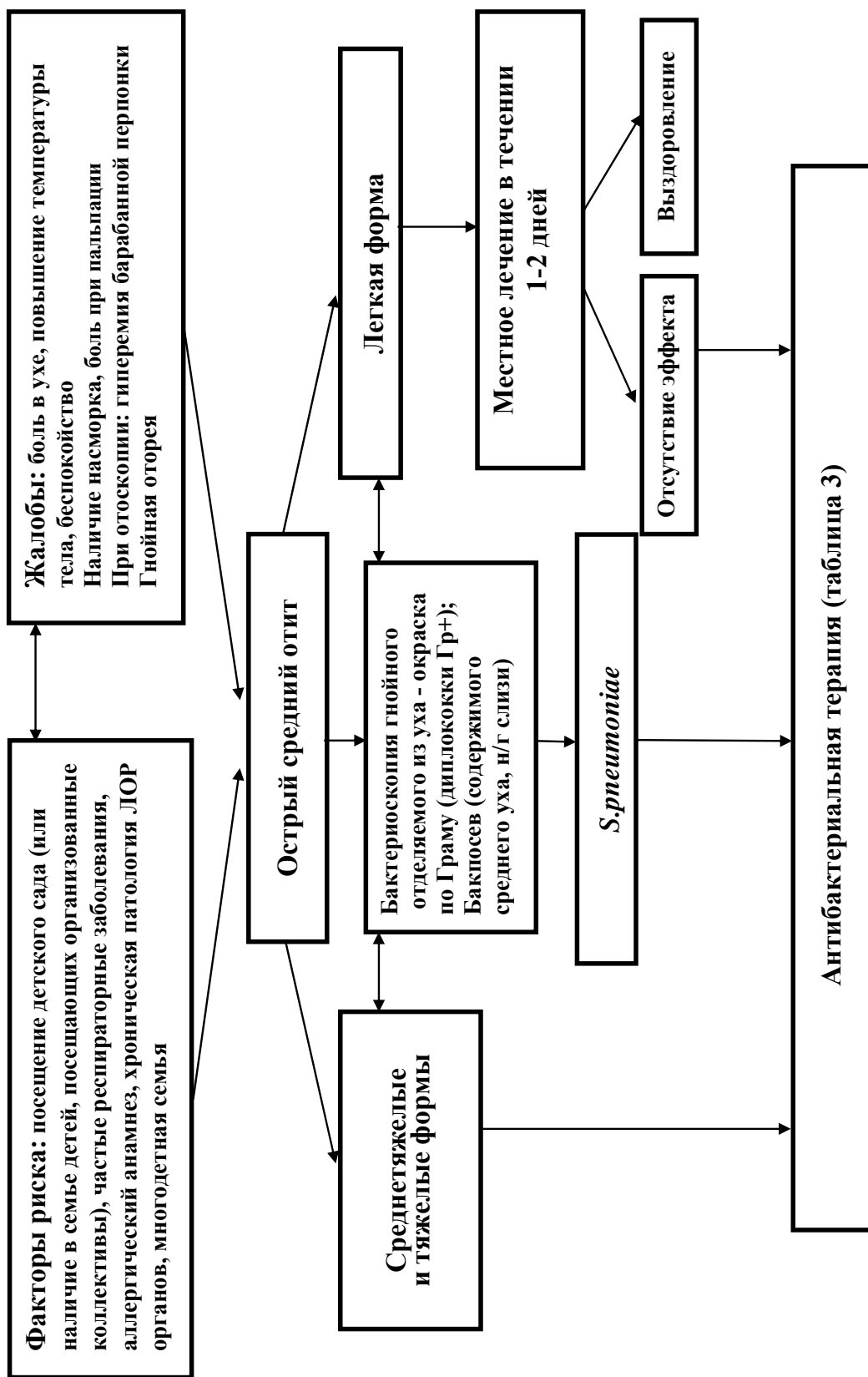


Рис. 9. Алгоритм диагностического поиска острого среднего отита (ОСО), вызванной *S.pneumoniae* у детей

Таблица 2.

Антибактериальная терапия пневмококковой пневмонии у детей

| Возраст пациентов и особенности течения | Антибиотики выбора для стартовой терапии | Альтернативные препараты | Резервные препараты |
|---|---|--|---|
| 6 мес.-5 лет, амбулаторно | Антибиотик /Доза/кг/сут /Интервал между приемом Амоксициллин 20-45 мг/ 8 ч. внутри | Антибиотик/ Доза/кг/сут /Интервал между приемом Амоксициллин/клавуланат; Амоксициллин/сульбактам 20-45 мг/12ч., внутри Макролиды (пероральные) | Антибиотик/Доза/кг/сут /Интервал между приемом ЦС (пероральные) Цефтибутен 200 мг/12 ч., внутрь Цефиксим 6-10 мл/ 12-24ч., внутрь |
| 6 мес.-5 лет, в стационаре | Антибиотик /Доза/кг/сут /Интервал между приемом Ампициллин 100 тыс. ЕД/6-8 ч., в/м Амоксициллин/клавуланат 45 мг/сут/ 12 ч., внутрь Ампициллин/сульбактам 100 мг/ 8 ч., в/м | ЦС Цефотаксим 50-100тыс. ЕД/8ч., в/м, в/в Цефтриаксон 50-100тыс. ЕД/12-24 ч., в/м, в/в | ЦС II- IV Цефоперазон/сульбактам 80 тыс. ЕД /кг / 12ч., в/м, в/в Кларитромицин 25-40 мг/6-8ч. в/м, в/в Ванкомицин 40-45 мг/6-8ч., в/м, в/в |
| Старше 5 лет, амбулаторно | Антибиотик /Доза/кг/сут /Интервал между приемом Амоксициллин 45 мг/8 ч.внутри Азитромицин 10 мг/1 день, 5 мг/со 2 дня по 5 день в 1 прием, внутри | Амоксициллин/клавуланат; Амоксициллин/сульбактам 45 мг/сут/12 ч., внутри Кларитромицин 25-40 мг/6-8ч., внутрь | ЦС (пероральные) Цефтибутен 200 мг/12 ч., внутрь Цефиксим6-10 мл/12-24ч., внутрь |
| Старше 5 лет, в стационаре | Антибиотик /Доза/кг/сут /Интервал между приемом Ампициллин 100 тыс. ЕД/6-8 ч., в/м, в/в Ампициллин/сульбактам 100 мг/ 8 ч., в/м, в/в Ампициллин/сульбактам; Амоксициллин/клавуланат 45 мг/сут/ 12 ч., внутрь ±макролид | ЦС Цефотаксим 75-100 тыс. ЕД /8ч. в/м, в/в Цефтриаксон 50-75 тыс. ЕД /12-24 ч. в/м, в/в Кларитромицин 25-40 мг/6-8ч. в/м,в/в | Ванкомицин 40-45 мг/6-8ч., в/м, в/в Меропенем 60 мг/8ч., в/м, в/в |
| Старше 5 лет, тяжелая форма | Антибиотик /Доза/кг/сут /Интервал между приемом Цефотаксим 75-100 тыс. ЕД /8ч. в/м, в/в Цефтриаксон 50-100тыс. ЕД /12-24 ч. в/м, в/в ±макролид | ЦС Цефепим 50 мг/кг/8-12 ч., в/м, в/в Цефоперазон/сульбактам 80 тыс. ЕД /кг/6-12ч., в/м, в/в ±макролид | ЦС (защищенные) Ванкомицин 40-60 мг/6-8ч., в/м, в/в Меропенем 60 мг/8ч., в/м, в/в +макролид |

Таблица 3.

Антибактериальная терапия острого отита пневмококковой этиологии у детей

| Возраст пациентов и особенности течения | Антибиотики выбора для стартовой терапии | Альтернативные препараты | Резервные препараты |
|--|---|---|---|
| | Антибиотик /Доза/кг/сут /Интервал между приемом | Антибиотик/ Доза/кг/сут /Интервал между приемом | Антибиотик /Доза/кг/сут /Интервал между приемом |
| Острый средний отит (неосложненный) | Амоксициллин 80 мг/ 8 ч. внутрь (5 дней) | Амоксициллин/клавуланат 45 мг/12 ч., внутрь При аллергии на β-лактамы: Азитромицин 10 мг/1 день, 5мг/со 2 по 5 день в 1 прием (5 дней) | Цефуроксим аксетил 125-250 мг/ 12ч., внутрь (7 дней) Кларитромицин 25-40 мг/6-8 ч., внутрь (5-7 дней) |
| Острый средний отит (антибиотикотерапия в течение предшествующего месяца, неэффективность амоксициллина) | Амоксициллин/клавуланат 45 мг/12 ч., внутрь (7-10 дней) | Цефуроксим аксетил 125-250 мг/12 ч., внутрь (7 дней) Азитромицин 10 мг/1 день, 5 мг/со 2 по 5 день в 1 прием (5 дней) | Цефтибутен 200 мг/12 ч., внутрь Цефиксим 6-10 мл/ 12-24ч., внутрь Цефтриаксон 50-75 тыс. /12-24 ч. в/м, в/в (3 дня) Кларитромицин 25-40 мг/6-8ч., внутрь (5дней) |
| Обострение хронического отита | Цефтриаксон 50-100 тыс. /12-24 ч. в/м, в/в (3 дня) Кларитромицин 25-40 мг/6-8ч., внутрь (5 дней) | Клиндамицин 10-40 мг/6-8 ч./в/в, в/м (7-10 дней) | Рифампицин 10 – 20 мг/ на 1 прием, внутрь (5 дней) Ванкомицин 40-60 мг, 6-8ч., в/м, в/в |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему: «Совершенствование диагностики, лечения и профилактики пневмококковой инфекции у детей» представлены следующие выводы:

1. Выявлена ведущая роль *Streptococcus pneumoniae* в развитие гнойных менингитов (51,4%), внебольничной пневмонии (55,5%) и острых средних отитов (25,3%) у детей.

2. Клиническая картина пневмококкового менингита (ПМ) у детей характеризуется развитием полного менингеального симптомокомплекса (100%) и зависит от возраста: для детей до 5 лет характерен быстрый регресс менингеальных симптомов, для детей старше 5 лет – продолжительное сохранение ведущих симптомов. Характерным для ПМ является затяжное (49,1%) и рецидивирующее (28,7%) течение. Вторичный ПМ отмечался у 57,4% больных и характеризовался осложненной тяжелой формой болезни с развитием нейросенсорной тугоухости (6,5%; $P < 0,05$), летальным исходом (1 случай). Тяжелые формы были обусловлены серотипами 6A/B, 1, 2, 19F *S. pneumoniae*.

3. Клинические симптомы пневмококковой пневмонии (ПП), складываются из характерных для острой инфекции респираторного тракта синдромов интоксикации, дыхательной недостаточности, локальных физикальных данных и инфильтративных изменений на рентгенограммах. Характерным является преобладание долевой (или лобарной) пневмонии, с частым правосторонним поражением легких (83,6%), лейкоцитозом (38,1%) и повышением С-реактивного белка (62,6%). Тяжелые осложненные формы пневмонии обусловлены серотипом 1, 5, 6A *S. pneumoniae*.

4. Клиника пневмококкового среднего отита у детей, как и при других бактериальных отитах, характеризуется локальными (боль в ухе, гнойная оторея, понижение слуха и теребление уха) и общими симптомами (снижение аппетита, нарушение сна, лихорадка). Тяжелые формы ОСО обусловлены 1 и 6 серотипами.

5. Здоровое назофарингеальное носительство *S. pneumoniae* составило 73,6%. Высоким фактором риска формирования здорового назофарингеального носительства явились хронические ЛОР-заболевания ($RR=13,26$), отягощенный аллергический анамнез ($RR=2,33$), курение родителей ($RR=3,23$), организованность (посещение детских садов, школ) ($RR=2,72$).

6. Основными серотипами *S. pneumoniae* ответственными за инвазивные формы пневмококковых заболеваний являются серотипы 1 (32,6%), 5 (13,2%), 6A (15,6%). Перекрытие выделенных серотипов серотипами, включенными в состав ПКВ-10 составило 62,7% и ПКВ-13 - 78,3%. Серотипы 1 (13,7%), 6A (13,7%), 3 (9,1%), 5 (9,1%), 6B (4,5%), 14 (4,5%), 19F (9,1%) и 23F (4,5%) ответственны за развитие ОСО у детей, перекрытие серотипами ПКВ-10 составило 45,5% и ПКВ-13 – 68,2%. Полученные результаты позволили рекомендовать включение вакцины ПКВ-13 в Национальный календарь профилактических прививок в ноябре 2015 года.

7. Выявлен высокий суммарный пороговый уровень резистентности клинических и назофарингеальных изолятов *S. pneumoniae* к пенициллину (27,7%), к макролидам (15,1-36,2%) и триметоприм/сульфаметоксазолу (53,3-69,5%), что свидетельствует о неблагоприятной тенденции, связанной с распространением резистентных штаммов в детской популяции.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC
DEGREES DSc.27.06.2017.Tib.30.01 AT THE
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**RESEARCH INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY AND
INFECTIOUS DISEASES**

TADJIEVA NIGORA UBAYDULLAEVNA

**ENHANCEMENT OF DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION
OF PNEUMOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN**

**14.00.10 - Infectious diseases
14.00.09 - Pediatrics**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCES (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

Tashkent - 2018

The subject of doctoral dissertation (DSc) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2017.DSc/Tib68

The dissertation has been prepared at the Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian and English (abstract)) languages on the website of Scientific Council (ww.tma.uz) and Informational and educational portal of «ZiyoNet» www.ziynet.uz.

Scientific consultants:

Tuychiev Laziz Nadirovich
Doctor of Medical Sciences

Daminov Turgunpulat Abidovich
Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician
of Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

Official opponents:

Kasimov Ilhamdjan Asamovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Shamsiev Furkat Mukhitdinovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Ishakova Halida Ilhamovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Lead organization:

Federal State Budget Agency «Children’s Research – clinical Centre of Infectious Diseases of the federal medical-biological agency» (Russian Federation)

The defence will take place on «_____»_____2018 at_____ at the meeting of Scientific Council No. DSc.27.06.2017.Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Farobi str., 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25, email: tta2005@mail.ru)

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (is registered under No._____). (Address: 100109, Tashkent city, Farobi str., 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25)

Abstract of dissertation sent out on «_____»_____2018 y.
(mailing report No.: _____ on «_____»_____2018 y.)

E. I. Musabaev

Chairman of the one-time Scientific council
awarding scientific degrees, Doctor of Sciences,
professor

G. K. Hudaykulova

Secretary of the one time Scientific council
awarding scientific degrees, Doctor of Sciences

B. M. Tadjiev

Chairman of the one-time academic seminar
under the one-time Scientific council awarding
scientific degrees, Doctor of Sciences

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The urgency and relevance of the dissertation topic. Pneumococcal infections are one of the most widespread problems in health care system of many countries. According to the WHO, about 1.6 million people, including 1 million of children up to 5 years old die annually from invasive pneumococcal diseases. The interest to specific preventive treatment of pneumococcal diseases especially increased over the last decades due to the fast spread of antibacterial resistance among *S. pneumoniae*. Currently, with the possibility of preventive measures of pneumococcal disease through vaccination, it is very important to identify circulating and causing strains of *S.pneumoniae* in Uzbekistan.

The aim of the research work. Enhancement of new approaches to diagnosis, treatment and prevention of pneumococcal infections in children, taking into account the clinical features of the disease and microbiological characteristics of *S. pneumoniae*.

The object of the research work: children under 14 years old, patients with various forms of pneumococcal infections (purulent meningitis (n = 210), community-acquired pneumonia (n = 265), acute otitis media (n = 182)) and healthy children (n = 72).

Scientific novelty of the research work consists in the following:

proved etiological role of *S. pneumoniae* was defined in the general structure of purulent meningitis, community-acquired pneumonia and acute otitis media in children;

proved the risk factors of carriage of *S. pneumoniae* among healthy children;

the dominant serotypes distribution of *S. pneumoniae* 1, 2, 5, 6A/B, 19F, circulating in the population of children among patients with purulent meningitis, pneumonia, acute otitis media and healthy carriers was identified;

based on the results the use of pneumococcal vaccines for specific prevention measures was proven;

proved of antimicrobial resistance of clinical and nasopharyngeal strains of *S. pneumoniae*.

Implementation of the research results. The methodical recommendation «Improving of diagnosis and antibacterial therapy of invasive pneumococcal diseases in children» were introduced in public health practice, including to the Regional Infectious Disease Hospital of Samarkand city, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan #8n-d/40 dated 25.05.2016). Implementation of the results of the research provided economic effect. Also, based on serotype distribution of *S.pneumoniae*, it was recommended to introduce 13-valent conjugate vaccine (PCV-13) in the National Immunisation Schedule of vaccinations in Uzbekistan (Sanitary rules and norms № 0239-07, 2015). The results obtained on the improvement of diagnostics and therapy of pneumococcal diseases in children have been introduced into the practice, including in laboratories of the Center of research antimicrobial resistance (protocol of the Ministry of Health of the Repub-

lic of Uzbekistan #04/17 dated 28.04.2016). This document provided to conduct monitoring of antimicrobial resistance. The use of pneumococcal vaccines could prevent a number of disease and deaths as well as decrease spread of resistant strains of pneumococci.

The outline of the thesis. The leading role of *Streptococcus pneumoniae* in the development of purulent meningitis (PM) (51.4% cases), Community Acquired Pneumonia (CAP) (55.5% cases) and Acute Otitis Media (AOM) (25.3% cases) in children was revealed. The clinical picture of PM in children is characterized by the development of a full meningeal symptoms (100%) and depends on the age: for children under 5 years of very rapid regression of meningeal symptoms, for children older than 5 years - lasting preservation of the leading symptoms. A characteristic feature of the PM is being prolonged (49.1%) and recurrent (28.7%) in duration. Secondary PM was observed in 57.4% of patients and was characterized by severe disease complicated with the development of sensorineural hearing loss (6.5%; $P < 0.05$) and fatal case (1 case). Severe forms were due to serotypes 6A / B, 1, 2, 19F *S. pneumoniae*. Clinical symptoms of PP, characterized by acute infection of the respiratory tract intoxication syndromes, respiratory failure and local infiltrative changes on X-ray. A characteristic feature is the predominance of equity (or lobar) pneumonia, with frequent right-side lesion of the lung (83.6%), leukocytosis (38.1%), and increased C-reactive protein (62.6%). Severe complicated forms of pneumonia are caused by serotype 1, 5, 6A. Clinical feature of AOM in children as in other bacterial otitis are characterized by "ear" symptoms (earache, purulent otorrhea, hearing loss and ear pulling) and general symptoms (loss of appetite, sleep disturbances, fever). Severe forms of AOM are caused by serotypes 1 and 6. Nasopharyngeal carriage of *S. pneumoniae* was in 73.6% of cases. High risk factors for the formation of nasopharyngeal carriage were chronic upper respiratory disease (RR=13.26), weighed down with allergic anamnesis (RR = 2.33), parental smoking (RR=3.23), organization (attending of kindergardens, schools) (RR=2.72). The main *S. pneumoniae* serotypes responsible for invasive pneumococcal disease are serotypes 1 (32.6%), 5 (13.2%), 6A (15.6%). Isolated serotypes included in the PCV-10 amounted to 62.7%, and PCV-13 - 78.3%. Serotypes 1 (13.7%), 6A (13.7%), 3 (9.1%), 5 (9.1%), 6B (4.5%), 14 (4.5%), 19F (9.1%) and 23F (4.5%) are responsible for the development of AOM in children, the covering with serotypes of PCV-10 was 45.5%, and PCV-13 - 68.2%. The results obtained allowed to recommend the inclusion of pneumococcal conjugate vaccine PCV-13 in the National Immunisation Schedule in November 2015. A high total resistance threshold of clinical and nasopharyngeal isolates of *S. pneumoniae* to penicillin (27.7%), macrolide (15.1-36.2%) and trimethoprim/sulfamethoxazole (53.3-69.5%) was revealed, indicating an unfavorable trend, coupled with the spread of drug-resistant strains in the pediatric population.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У., Турсунова Д. А., Раимкулова Д. Ф. Пневмококковая инфекция у детей // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2012. - №5. - С.52-55. (14.00.00; №8).

2. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У., Раимкулова Д. Ф. Гнойные менингиты пневмококковой этиологии у детей // Педиатрия. – Ташкент, 2013. - № 1-2. -С. 140-142. (14.00.00; №16).

3. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У., Раимкулова Д. Ф. Случай внебольничной пневмонии, обусловленной *S.pneumoniae* // Педиатрия. - Ташкент, 2013. - № 3-4. - С.124-125. (14.00.00; №16).

4. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У., Раимкулова Д. Ф. Особенности течения пневмококковых пневмоний у детей // Детские инфекции. – Москва, 2013. - №2. - С. 20-24. (14.00.00; №45).

5. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. *Streptococcus pneumoniae*: эпидемиология, развитие антимикробной устойчивости и эффективность вакцинации // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2014. - № 1. - С.106-112. (14.00.00; №8)

6. Бабаходжаев С.Н., Таджиева Н. У., Ибрагимов А. А., Касымов О. Ш. Роль ПЦР в лабораторной диагностике бактериальных гнойных менингитов // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2014. - Том 1, № 3. - С. 97-100. (14.00.00; №15).

7. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Серотипы и чувствительность к антибиотикам *S.pneumoniae*, выделенных от больных детей с гнойным менингитом и пневмонией // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2015. - №1. - С. 9 - 13. (14.00.00; №8).

8. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Результаты исследования чувствительности к антибиотикам штаммов *S.pneumoniae*, выделенных от больных с инвазивными пневмококковыми заболеваниями. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2015. - № 4. - С.33-37. (14.00.00; №15).

9. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У., Хамраева В. Ш. Роль инфекций в развитии острого гнойного отита у детей // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2015. - № 2. - С. 81-84. (14.00.00; №8).

10. Таджиева Н. У. Пневмококковые инфекции и специфическая профилактика инвазивных пневмококковых заболеваний // Педиатрия. - Ташкент, 2015. - № 1 - 2. - С. 154 - 156. (14.00.00; №16).

11. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., Абдухалилова Г.К. Клиническая характеристика инвазивных пневмококковых заболеваний у де-

тей в Узбекистане // Детские инфекции. – Москва, 2015. – Том 14, №2. – С. 11-16. (14.00.00; №45).

12. Daminov T. A., Tuychiev L. N., Tadjieva N. U., Abdukhalilova G. K., Tursunova D. A. Clinical characteristics of invasive pneumococcal diseases in children in Uzbekistan // European Sciences review. Scientific journal. – Austria, 2015. – № 7 – 8. – P. 52 - 54. (14.00.00; №19).

13. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Роль *Streptococcus pneumoniae* в этиологической структуре острых средних отитов у детей // Вестник экстренной медицины. – Ташкент, 2015. – №3. – С. 35 - 37. (14.00.00; №11).

14. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У., Муминов Д. К. Назофарингеальное носительство *Streptococcus pneumoniae* у детей // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2016. – № 2. – С. 6 - 9. (14.00.00; №8).

15. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Серотиповая характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae* выделенных от больных детей с инвазивными формами пневмококковых заболеваний у детей // Педиатрия. – Ташкент, 2017. – №1. – С. 45-47. (14.00.00; №16).

16. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Результаты исследования серотипов *Streptococcus pneumoniae* выделенных от больных детей с пневмококковой инфекцией // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2017. – Спец. выпуск. – С. 50 - 55. (14.00.00; №15).

17. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Чувствительность к антимикробным препаратам назофарингеальных штаммов *Streptococcus pneumoniae* у детей // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2017. – №2. – С. 5-8. (14.00.00; №8).

II бўлим (II часть; II part)

18. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Пневмококковая инфекция: Методическое пособие. – Ташкент, 2015. – 24 с.

19. Таджиева Н. У., Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н. Оптимизация диагностики и антибактериальной терапии инвазивных пневмококковых заболеваний у детей: Методические рекомендации. – Ташкент, 2015. – 20 с.

20. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Турсунова Д. А., Таджиева Н. У. Клиника, диагностика, эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*: Методическое пособие. – Ташкент, 2016. – 36 с.

21. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Пневмококковая инфекция. – Ташкент. – Издательство «Фан» АН РУз, 2017. – 150 с.

22. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У., Кадыров Б. А., Улимбекова З. П., Раимкулова Д. Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых менингитов у детей // Журнал инфектологии.– Санкт-Петербург, 2013. – Том 5, №1. – С. 99-102.

23. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У., Турсунова Д. А. Эпидемиологический надзор за пневмококковыми менингитами у детей в Узбекистане // Научно-практический журнал «Эпидемиология и вакцинопрофилактика». – Москва, 2014. -2 (75). - С. 21 - 27.

24. Belkina T., Warafi A. A., Eltom E. H., Tadjieva N., Kubena A., Vicek J. Antibiotic use and knowledge in the community of Yemen, Saudi Arabia, and Uzbekistan // Infect. Dev. Ctries. – 2014, - Vol. 8, №4. – P. 424 - 429. doi 10.3855/jidc.3866.

25. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У., Турсунова Д. А., Раимкулова Д. Ф., Юлдашева Г. Г., Лобзина М. Ю. Результаты бактериологического исследования назофарингеального носительства микроорганизмов у детей с пневмонией // Сборник тезисов II Научно-практической конференции по проблемам инфекционных заболеваний. ТашИУВ. - Ташкент, 2012. - С. 111-112.

26. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. и др. Современные подходы к диагностике и лечебной тактике пневмококковой пневмонии у детей // Материалы XI Конгресса детских инфекционистов. – Москва, 2012. - С. 24.

27. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Клинико-эпидемиологические особенности пневмококковых менингитов у детей // Материалы XI Конгресса детских инфекционистов. – Москва, 2012. - С. 24.

28. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Современные аспекты пневмококковых пневмоний у детей // Сборник тезисов научно-практической конференции «Новое в эпидемиологии, диагностике и лечении инфекционных заболеваний». НИИЭМИЗ МЗ РУз. - Ташкент, 2013. - С. 86.

29. Tadjieva N. U., Daminov T. A., Tuychiev L. N., Tursunova D. A., Raimkulova D. F. Surveillance of Pneumococcal Meningitis among children in Uzbekistan // Special Issue. 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. - Hyderabad, India, 2014. 9 - 13 March. – Vol. 3. -P. 200-201.

30. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Серотиповая характеристика и чувствительность к антибиотикам серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных пневмококковым менингитом. // Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». Журнал инфектологии (приложение) – Санкт-Петербург, 2014. - Том 6, № 2. - С. 61.

31. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У., Хамраева В. Ш. Чувствительность к антибиотикам штаммов *S.pneumoniae*, выделенных от больных с заболеваниями ЛОР - органов // Сборник тезисов VII Съезда педиатров Узбекистана: «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане». - Ташкент, 2014. - С. 33.

32. Бабаходжаев С. Н., Ибрагимов А. А., Касымов О. Ш., Кадыров Б. А., Таджиева Н. У. Метод ПЦР при лабораторной диагностике бактериальных менингитов // Материалы Республиканской научно-практической конферен-

ции «Профилактическая медицина: сегодня и завтра». - Андижан, 2014. - С.210.

33. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Инвазивные пневмококковые заболевания у детей в Узбекистане // Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». - Москва, 2014. – С. 25.

34. Daminov T. A., Tuychiev L. N., Tadjieva N. U., Abdukhalilova G. K. Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with pneumococcal meningitis // The 33rd Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID, 2015), Leipzig, Germany, May 12-16 (available on www.espid.com).

35. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Резистентность к антибиотикам назофарингеальных штаммов *Streptococcus pneumoniae* // Материалы II Съезда инфекционистов Узбекистана «Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний». – Ташкент, 2015. - С.48-49.

36. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Серотиповая характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных детей с острым средним отитом // Материалы II Съезда инфекционистов Узбекистана «Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний». – Ташкент, 2015. - С.49-50.

37. Таджиева Н. У., Хамраева В. Ш., Кадырходжаева Х. М. Клинические особенности острых средних отитов у детей, обусловленных *Streptococcus pneumoniae* // Материалы II Съезда инфекционистов Узбекистана «Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний». – Ташкент, 2015. - С. 150-151.

38. Таджиева Н. У., Ташпулатова Ш. А., Кадырходжаева Х. М. Роль *Streptococcus pneumoniae* в этиологической структуре острых средних отитов у детей // Материалы II Съезда инфекционистов Узбекистана «Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний». – Ташкент, 2015. - С. 149-150.

39. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Назофарингеальное носительство *Streptococcus pneumoniae* у детей // Материалы IV конгресса Евроазиатского общества по инфекционным болезням. Журнал инфектологии (приложение). – Санкт - Петербург, 2016. - Том 8, №2. - С. 38.

Автореферат «Ўзбекистон тиббиёт журнали» таҳририясида
таҳрир қилинди.

Бичими 60x84¹/₁₆. Ризограф босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 3.75. Адади 100. Буюртма № 5.
«ЎзР Фанлар Академияси Асосий кутубхонаси» босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100170, Тошкент ш., Зиёлилар кўчаси, 13-уй.