

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ПЕДИАТРИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

МУЛЛАЕВА ЛОЛА ДЖАВЛАНОВНА

**НОМУВОФИҚ ИММУН ЖАВОБ БЕРУВЧИ БОЛАЛАРДА
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА НАТИЖАЛАРИНИ
МУКАММАЛЛАШТИРИШГА МАЖМУИЙЁНДАШУВНИ АСОСЛАШ**

14.00.09 – Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧАДОКТОРЛИК(DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ– 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации
Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Муллаева Лола Жавлоновна

Номувофиқ иммун жавоб берувчи болаларда вакцинопрофилактика
натижаларини мукаммаллаштиришга мажмуий ёндашувни асослаш
..... 3

Муллаева Лола Джавлановна

Обоснование комплексного подхода к совершенствованию вакцино-
профилактики у детей с неадекватным иммунным ответом 27

Mullaeva Lola Djavlanovna

Comprehensive substantiation of approaches to improvement of vaccine
prophylaxis in children with inadequate immune response 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 58

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ПЕДИАТРИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

МУЛЛАЕВА ЛОЛА ДЖАВЛАНОВНА

**НОМУВОФИҚ ИММУН ЖАВОБ БЕРУВЧИ БОЛАЛАРДА
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА НАТИЖАЛАРИНИ
МУКАММАЛЛАШТИРИШГА МАЖМУИЙ ЁНДАШУВНИ АСОСЛАШ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ– 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib64 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати учтилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)). Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» ахбороттаълим тармоғига (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Махмудова Дильбар Иноятовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Бобомуратов Турдикул Акрамович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Исмаилова Адолат Абдурахимовна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

**Сеченов номидаги Москва тиббиёт академияси
(Россия)**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871) -262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот – ресурс марказида танишиш мумкин (№__ сон билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс (+99871) -262-33-14).

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ да тарқатилди.
(2018 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А. В.Алимов

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

Э.А.Шамансурова

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

Д.И.Ахмедова

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

КИРИШ (Докторлик(DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра дунёда эмлаш дастурининг очилиши натижасида ҳар йили 6 млн бола ҳаёти сақлаб қолинади, 750 минг нафар боланинг ногирон бўлиши олди олинади, йилига эмлаш туфайли 400 млн инсон умри сақлаб қолинади¹. Эрта болалик давриданок болалар контингентини бошқарилувчи инфекцияларга қарши иммунизациялашга 95% жалб этиш ушбу эпидемияни бартараф этишнинг асосий талабларидан бири бўлиб ҳисобланади. Бироқ касалликлар рўйхати етарлича кенг контингентининг мавжудлиги туфайли профилактик эмлашлар календари муддатларида ўз вақтида бор-йўғи 2% дан 28% гача болалар эмланади². Эмлашга қарши фикрлар (АКДС вакцинага – эмлашдан кейинги реакциялар - 40%, ва асоратлар 1–2%) аҳоли ўртасида салбий ҳиссий-психологик таъсирларни келтириб чиқаришда давом этмоқда³.

Жаҳон миқёсида, болаларни ўз вақтида ва хавфсиз эмлашни таъминлаш биринчи галдаги вазифаларга киради ва бу муаммонни ечиш эса болаларни иммунизациялашни юқори даражада ушлаб туриш имконини беради. Бошқарилувчи инфекцияларга қарши, айниқса кичик ёшдаги болалар орасида, эмлаш жараёнларини ўтказиш инфекция элиминацияси, касалланишни камайтиришдаҳал қилувчи аҳамият касб этади⁴. Бироқ ҳозирга қадар саломатлигида муаммолар мавжуд болаларни иммунизациялаш бўйича ягона ёндашувга эришилгани йўқлиги, эмлашга ҳаддан ортиқ ёки етарлича бўлмаганимун жавобни ривожланиш хавфи мавжудлиги муаммонинг долзарблигини белгилайди. Шунингдек, эмлашнинг клиник, иммунологик, серологик ва социологик замонавий жиҳатларини аниқлаш; саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларда иммунизациялашга адекват иммун жавобни таъминлаш усуллари ишлаб чиқишилмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Республикада болалар орасида юқумли касалликларни эртаташ хислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликнинг муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга

¹World Health Organization. Geneva,

2012. Глобальный план действий в отношении вакцин http://www.who.int/immunization/position_papers/ru/

²Костинов М.П с соавт.. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Москва, 4МПресс, 2013. – 432 с.

³World Health Organization. Adverse events following immunization: causality assessment. Geneva, 2008. t/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf

⁴Даминов Т. О., Муминова М. Т. Влияние кратности вакцинации на состояние специфического иммунитета у детей, привитых против ВГВ // Инфекционные болезни: проблемы и пути их решения : науч.-практич. конф. - Ташкент, 2011. - С. 50-51

ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада кенгроқ амалга ошириш»¹ вазифалари белгиланган. Бундан келиб чиққан холда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, болаларда эмлаш билан боғлиқ муаммоларни аниқлаш ҳамда эмлашнинг индивидуал ёндашувга асосланган усулларини такомиллаштиришалоҳида аҳамият касб этади. Айниқса, бу борада ўсувчи организмнинг атроф-муҳитнинг салбий омилларга қаршилик даражасининг кўтариш ҳам муҳимдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 2 ноябрдаги ПҚ–2650-сон Қарори билан тасдиқланган «2016–2020 йилларда Ўзбекистонда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон Фармони билан тасдиқланган «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон Қарори билан тасдиқланган «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи². Эмлаш самарадорлиги ва хавфсизлигини ошириш, номувофиқ иммун жавоб берувчи болаларда вакцинопрофилактика натижаларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан Иммунизация ва респиратор касалликлар миллий маркази (NCIRD) (АҚШ), VAXINFECTIO – Vaccine & Infectious Disease institute University of Antwerp (Бельгия), London School of Hygiene and Tropical Medicine (Буюк Британия), High Council for Public Health (HCSP) (Франция), National Center of Infectious and Parasitic Diseases (HCSP) (Франция), National Center of Infectious and Parasitic Diseases (Болгария), Касалликлар олдини олиш ва назорат қилиш Европа маркази (Швеция), Халқаро болалар маркази (Туркия), РТФА болалар саломатлиги илмий маркази (Россия Федерацияси), Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази ва Вирусология илмий текшириш институтида (Ўзбекистон Республикаси) олиб борилмоқда.

¹2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси.

²<https://www.bioportfolio.com/>; <http://www.link.springer.com/>; <https://www.researchgate.net/>; <https://www.ecdc.europa.eu/en/>; <http://www.nczd.ru>.

Жаҳонда болаларни эмлаш ишларининг самарадорлиги ва хавфсизлигини оширишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар юзасидан қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: хужайрасиз АКДС ва хужайрали АКДС вакцина самарадорлигига таъсир қилувчи сабаблар аниқланган (Иммунизация ва Респиратор касалликлар Миллий Маркази (NCIRD), АҚШ); оғир бўлмаган ўткир касалликлар билан оғриган болаларни эмлаш хавфсизлиги аниқланган (VAXINFECTIO– Vaccine & Infectious Disease institute University of Antwerp, Бельгия); саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларни кўкйўтал, грипп, пневмокок, Ніб инфекцияларга қарши эмлаш асосланган (РТФА, Россия); профилактик эмлашлар миллий календарига ротавирус инфекцияларга қарши эмлашнинг киритилиши эпидемиологик жиҳатдан асосланган (Вирусология илмий-текшириш институти, Ўзбекистон Республикаси).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида болалардаги бошқариладиган инфекцияларни профилактик эмлаш билан боғлиқ муаммолар ечимини топишга қаратилган қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда: саломатлигида муаммолар мавжуд болаларни эмлашдан кейинги иммунитетнинг шаклланиш қонунийлиги ва иммунизациядан кейинги салбий оқибатлар ривожланишини аниқлаш; вакцина антигенларига иммун жавобнинг ёшга оид ва ирсий бўлмаган хусусиятларини аниқлаш; саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларда эмлашнинг клиник, иммунологик, серологик ва социологик замонавий жиҳатларини аниқлаш; номувофиқ иммун жавоб (ҳаддан ортиқ ёки етарлича бўлмаган берувчи) болаларни эмлаш хавфсизлиги ва самарадорлигини ошириш усуллари қидириб топиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳонда амалга оширилган тадқиқотлар натижасида кўплаб ютуқлар қўлга киритилган бўлса-да, саломатлигида муаммолар бўлган болаларни профилактик эмлашнинг бир қанча жиҳатларидаги саволлар ҳануз ўз ечимини топмаган. Эмлаш натижаларига таъсир кўрсатувчи омиллар кўламининг кенглиги ушбу тоифа болаларида профилактик эмлашларни ўтказишда ягона ёндашувнинг бўлмаслигини таъминлайди (А.Г. Гайворонская ва ҳаммуалл., 2011; С.П. Каплина, 2012; В.К. Таточенко ва ҳаммуалл., 2014). Вакцинация фойдалари ва хавф категорияларини баҳолашда, бир томондан, эпидемиологик жиҳатдан, иккинчи томондан, иммунизациялаш хизмати вакиллари сифатида умумий амалиёт шифокорлари, педиатрлар нуқтаи назарида қарама-қаршиликлар мавжуд (М.Г. Галицкая, 2010; М.В. Ермоленко, 2014). Жамият ва тиббиёт ходимларининг эмлашдан кейинги реакциялар ва асоратларни нотўғри қабул қилишлари бир томондан ва иккинчи томондан эмлашга нисбатан паст даражали иммун жавобга эга бўлган болалар ҳақидаги кам сонли маълумотлар орасидаги номувофиқлик алоҳида аҳамиятга эга (Г.Г. Онищенко, 2010; Н.И. Брико, 2012).

Мамлакатимиз олимлари томонидан бошқарилувчи инфекцияларда эмлашдан кейинги иммунитет ҳолати, асоратлар суръати ва иммунизациядан кейинги ўлим ҳолатларини ўрганиш бўйича муҳим ишлар амалга оширилди

(Д.А.Аскарлова, 2001; Г.А.Ибадова, 2011;М.Н.Даминова, 2014).Боланинг профилактик эмлашлардан олдинги иммун тизими ҳолати вакцинал жараён кечиш характерини олдиндан аниқлашда муҳим ҳисобланади. Эмлашдан олдин иммунологик механизмлар ҳолатларини ўрганишбошқарилувчи инфекцияларга эмлашдан кейинги иммунитетнингшаклланиши ва иммунизациядан кейинги салбий оқибатлар ривожланишини аниқлаш, болалар иммунопрофилактикасида индивидуал ёндашувларни ишлаб чиқишимконини беради.

Замонавий адабиётларда саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларниэмлаш самарадорлиги ва хавфсизлиги ҳақида ягона фикр мавжуд эмас, услубий ёндашувларни ишлаб чиқиш бўйича иммунитет ҳолати даражасини меъёрлаштиришга етарли даражада эътибор қаратилмаган (С.М.Харит, 2007; А.Л.Заплатникова ва ҳаммуалл., 2013).

Юқорида келтирилган маълумотлар шуни таъказо қиладики саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларда иммунопрофилактика янги усуллари кўллаб, улардаги эмлаш жараёнининг хусусиятларини мақсадли йўналтирилган ҳолда аниқлаш ҳамда эмлашга ноадекват жавоб бўйича хатар гуруҳидаги болаларнинг вакцинопрофилактикасини услубий ёндашувларни такомиллаштиришини заруратини кўрсатади ва муаммонинг долзарблиги ва амалий жиҳатдан муҳимлигини белгилайди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ К11–51 «Ноадекват иммун жавобли болаларда вакцинопрофилактикани такомиллаштириш бўйича концепция ва ташкилий чораларни ишлаб чиқиш» мавзусидаги лойиҳаси асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсадипрофилактик эмлашларда иммун жавобнинг шаклланиши ҳамда иммунизация хавфи ва фойдасининг ўзаро нисбатини аниқлаш асосида саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларда вакцинопрофилактикага ёндашувларни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнингвазифалари:

саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларда эмлаш жараёнининг клиник-иммунологик хусусиятларини аниқлаш;

беморга боғлиқ бўлган омилларнинг иммун жавоб самарадорлигига, болалар эмланишига таъсирини аниқлаш;

саломатлигида ўзгаришларбўлган болаларда эмлашга ноадекват иммун жавобнинг (паст ва ўта юқори) такрорланиш даражаси ва тавсифини аниқлаш;

ноадекват иммун жавобли болаларда организмнинг ўта юқори реакция хавфи ва профилактик эмлашларга вакцинация таъсир кўрсатмаслигини башоратлаш мезонларини ишлаб чиқиш;

жараённинг асосий иштирокчиларибилан боғлиқ эмлаш жараёни муаммоларни аниқлаш;

эмлашга номувофик жавоб берувчи хатаргуруҳидаги болаларнинг иммунопрофилактикасини индивидуаллаштириш бўйича услубий ёндашувларни такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида эмлашдан салбий оқибатлар келиб чиққан 220 нафар бола, эмланган 365 нафар бола, 65 нафар амалий соғлом болалар, болаларнинг 102 нафар оналари ваэмлашда иштирок этган 104 нафар тиббиёт ходимлари олинган.

Тадқиқотнинг предметисифатида болалар вена қони ва зардоби иммунологик тадқиқотларучун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари.Тадқиқотда умумклиник, серологик, иммунологик, ижтимоий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

аллергик касалликлари бўлган болаларда умумий лейкоцитар антигени CD45нинг АКДС+ВГВ+ХИБ ва КПК вакциналар билан *in vitro* экспрессияси даражасининг динамикада ўзгариши исботланган;

саломатлигида ўзгаришлари бўлган болаларда эмлаш жараёнига тартиб бўлмаган ёки ҳаддан ортиқ жавоб реакциясини аниқлаб берувчи беморга боғлиқ асосий анте-интрава постнатал омиллар аниқланган;

саломатлигида ўзгаришлари бўлган болалар иммунреактивлиги бошланғич ҳолатидан иммун жавоб билан эмлаш самарадорлигига боғлиги аниқланган;

саломатлигида ўзгаришлари бўлган болаларда эмлаш самарадорлиги ва хавфсизлигининг клиник-иммунологик мезонлари аниқланган;

касаллик оғирлик даражаси, ремиссиясининг давомийлиги, эмлаш муддатларини ҳисобга олган ҳолда саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларни индивидуал ёндашувга асосланган эмлаш усуллари такомиллаштирилган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

амалий педиатрия учун саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларда эмлашга ноадекват иммун жавоб хавфини башоратлаш мезонлари таклиф этилган;

аллергик касалликлар билан оғриган болаларда эмлашга бўлган организмнинг ноҳўя жавобини башоратлаш усуллари такомиллаштирилган;

саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларни эмлашнинг индивидуал ёндашувга асосланган усуллари такомиллаштирилган;

болаларда иммунизациядан кейинги салбий оқибатларни текшириш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, саломатлигида ўзгаришлари бўлган болаларда эмлашга бўлган паст ва ҳаддан ортиқ даражадаги организм жавоби ривожланиши қонуниятлари аниқлаш келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Номувофиқ иммун жавоб берувчи болаларда аниқланган АКДС+ВГВ+ХИБ ва КПК вакциналар билан тест тизимида CD45 умумий лейкоцитар антигени экспрессияси даражасининг ўзгариши, вакцинациядан кейинги даврда бошқарилувчи инфекциялар ва патологик ҳолатларга қарши эмлашдан кейинги босқичда антитаналар титрлари ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини аниқлаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти туғилишида тана вазни кам бўлган, марказий нерв тизимининг перинатал шикастланиши, сепсис ўтказган, аллергия касалликлар билан оғриган болаларда вакцинация жараёнининг кечиш хусусиятларини очиқ беради. Иммунологик ва серологик тадқиқотлар натижаларининг таҳлили асосида иммунизациядан кейинги салбий оқибатларни ҳар томонлама текшириш алгоритми ишлаб чиқилди, ушбу алгоритмни татбиқ этиш касалликнинг асл сабаблари, баҳолаш мезонларини аниқлаш ҳамда ёрдам кўрсатиш ва касалликнинг олдини олиш чораларини ишлаб чиқиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларда эмлаш даврининг кечиши, паст иммун жавоб ва ўта юқори реакциялар хавф омиллари, эмлашдан олдинги иммун реактивлиги асосида иммунопрофилактикани такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижаларасосида:

«Алоҳида гуруҳ болаларининг вакцинопрофилактикаси» мавзусидаги услубий қўлланма ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2011 йил 5 майдаги 8ш/70-сон маълумотномаси). Таклиф этилган услубий қўлланманинг жорий этилиши саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларни бошқарилувчи инфекцияларга қарши эмлашга тайёрлашда методик ёндашувларни такомиллаштириш имконини берган;

«Эмлашдан кейинги реакциялар ва асоратлар (ташхислаш, клиник кечиши, таснифи)» мавзусидаги услубий қўлланма ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2014 йил 12 ноябрдаги 8ш/272-сон хати). Ушбу услубий қўлланма аҳолининг эмлашга бўлган муносабатини ижобий томонга ўзгартириб, вакцина билан боғлиқ хавф омилларининг ривожланиш сабабларини аниқлашда методик асос ҳисобланади;

«Эмлашдан кейинги асоратларни ўтказган болаларнинг диспансеризацияси» мавзусидаги услубий қўлланма ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2012 йил 25 март 8си/85-сон хати). Таклиф этилган услубий қўлланма эмлашдан кейинги асорат ўтказган болаларда реабилитация даволашнинг методик асос ҳисобланади;

саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларда касалликнинг оғирлик даражаси ва эмлаш муддатларига боғлиқ ҳолда индивидуал ёндашувга асосланган бошқарилувчи инфекцияларга қарши самарали ва хавфсиз эмлаш бўйича ишлаб чиқилган илмий натижалар Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 27 январдаги 36-сонли «Бошқарилувчи юқумли касалликлар иммунопрофилактикасини ташкил этиш ва ўтказиш ҳақида» буйруғи асосидасоғлиқни сақлаш тизимига жумладан, Педиатрия РИПИАТМ маслаҳат поликлиникаси, Нукус шаҳри 4-болалар поликлиникасига ҳамда Жиззах вилояти Фориш туманидаги болалар поликлиникасига амалиётга татбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 29 январдаги №8н-з/11-сон хулосаси). Татбиқ этилган натижалар анъанавий усулларга нисбатан саломатлигида муаммолар бўлган болаларни эмлаш самарадорлигини ошириш, беморнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, реанимация ва интенсив даволаш бўлимларида бўлиш муддатларининг 1,5 ётоқ/кунга қисқартириш билан эмлашдан кейинги асоратлар ва реакцияларни камайтиришга хизмат қилади. Жорий қилинган натижалар бирламчи бўғин шифокорлари томонидан саломатлигида ўзгаришлари бўлган болаларда профилактик эмлашларда кенг фойдаланилмоқда.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 44 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан 26 та мақолалар: 21 маҳаллий ва 5 та хорижий журналда. Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 21 та мақола чоп этилган, 4 та услубий қўлланмалар нашрдан чиққан, 2 та ЭХМлар учун мулжалланган дастурий маҳсулотлар олинган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 178 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи, 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 диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Саломатлигида ўзгаришлар мавжуд болаларда профилактик эмлашнинг назарий ва амалий асослари» деб номланган биринчи бобида тўрт кичик бобдан иборат адабиётлар шарҳи тақдим этилган: биринчи кичик бобда ёшга кўра организмнинг жавоб реакцияси ҳақидаги тасаввурлар муҳотида болаларнинг эмлашга бўлган иммун жавоби қонуниятларининг назарий асослари батафсил ёритилган; иккинчи кичик бобда болаларда амалга оширилган эмлаш натижаларига таъсир кўрсатувчи омиллар ҳақидаги замонавий қарашлар ёритилган; учинчи кичик боб саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларда эмлашдан кейинги иммун жавобнинг клиник-иммунологик хусусиятларига; тўртинчи кичик боб эса бошқарилувчи инфекцияларга қарши иммунизациялаш хавфи ва фойдаларини баҳолашда болаларда эмлашга бўлган ноадекват жавоб ўрни ва ролига бағишланган.

Диссертациянинг «Саломатлигида ўзгаришлар бўлган болалар тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг материал ва усуллари: клиник, серологик, иммунологик, ижтимоий ҳамда статистик усуллари баён қилинган.

Мазкур тадқиқот мақсад ва вазифаларига мувофиқ Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий педиатрия тиббиёт маркази негизида профилактик эмлашлар миллий тақвимига мувофиқ кўкйўтал, бўғма, қоқшол, қизамиқ, эпидемик паротит ва қизилчага қарши иммунизацияланган саломатлигида ўзгаришлар мавжуд 2 ойликдан 7 ёшгача бўлган 585 нафар бола текширишдан ўтказилди (Ўзбекистон Республикаси СанҚваМ). Улардан 220 нафар болада иммунизациядан кейинги салбий оқибатлар; 72 нафарида марказий нерв тизимини перинатал шикастланиши; 64 нафарида аллергия касалликлар аниқланган; 144 нафари сепсисни бошдан кечирган; 85 нафари туғилишида кам вазн, шунингдек, улардан 30 нафари (иммунологик тадқиқотларга кўра) ва 45 нафари (серологик тадқиқотларга кўра) соғлом бўлган.

Тадқиқотда эмлаш жараёнининг 270 нафар иштирокчиси иштирокида ижтимоий сўровнома ўтказилди, улардан 102 нафари эмлаш ўтказилиши режалаштирилган болаларнинг оналари, 104 нафари эмлаш жараёнида иштирок этувчи тиббиёт ходимлари, 64 нафари жалб қилинган гуруҳ иштирокчилари (эмлашга жалб қилиниши режалаштирилган болаларнинг оналари, тиббиёт ходимлари, оммавий ахборот воситалари вакиллари) бўлган.

Илмий ишда қуйидаги тадқиқот усуллари қўлланилди:

– клиник: ҳаёт ва касаллик анамнезини ўрганиш, объектив текширувдан ўтказиш, қон ва сийдик умумий таҳлили, қоннинг биокимёвий таҳлили, инструментал тадқиқотлар;

– серологик: бўғма, қоқшол, кўкйўтал ва қизамиқ ташхисоти билан суст гемагглютинация реакцияси ёрдамида бошқарилувчи инфекцияларга нисбатан антитаналар даражасини аниқлаш;

– иммунологик: иммунитетнинг ҳужайра бўғинини аниқлаш НПО «Медбиоспектр» (Россия Федерацияси, Москва) томонидан ишлаб чиқилган

моноклонал антитаналар ёрдамида Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий иммунология ва аллергия тиббиёт маркази томонидан ишлаб чиқилган услубий қўлланмага мувофиқ билвосита тўғри бўлмаган розетка ҳосил қилиш усули ёрдамида амалга оширилди (1992, 2004). Қондаги Т лимфоцитларнинг иммунитетни назорат қилувчи субпопуляциялари: CD₃ – лимфоцитларнинг умумий миқдори, CD₄ – Т хелперлар, цитотоксик CD₈ – Т супрессорлар, CD₁₆ – табиий киллерлар, В лимфоцитларни (CD₁₉) аниқлаш М.В.Заллялиеванинг (2004) услубий тавсияларига мувофиқ амалга оширилди. А, М, G ва E синфи иммуноглобулинлари қон зардобиди ИФТ усули ёрдамида аниқланди. Нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллиги (НФФ) латексли синамада аниқланди. Аллергик касалликлар билан касалланган болаларда *in vitro* вакциналар билан ўзига хос синама ўтказишда CD45 умумий лейкоцитар антигени экспрессияси даражасининг ўзгариш суръатини аниқлашнинг иммунологик усули қўлланилди;

– ижтимоий: махсус ишлаб чиқилган ва аввалдан апробациядан ўтказилган сўровномалар бўйича сўровнома усули, шунингдек, эмлашни ўтказиш ва ота-оналарга масалаҳатлар бериш бўйича малакаларни баҳолаш учун интервью усули қўлланилди.

Олинган натижаларнинг статистик қайта ишланиши Microsoft Office Excel – 2012 дастурий таъминоти ёрдамида Pentium – IV шахсий компютерида статистик қайта ишлашнинг ўрнатилган фаолиятларини киритган ҳолда амалга оширилди. Клиник тадқиқотлар маълумотларини статистик қайта ишлашнинг замонавий ҳисоблаш усуллари – анте- (қарши), интра- (таркибида) ва постнатал (-дан кейин) омиллар кенг рўйхатининг ўзаро таққослаш натижалари бўйича эмлаш натижаларининг нисбий имконияти ва нисбий хатарини баҳолаш билан «тасодифий назорат» усули қўлланилди. Иммунитетдаги бузилишларни батафсил баҳолаш учун А.М.Земсков таклиф қилган усуллар (2008): иммунологик бузилишлар даражасини ҳисоблаш; А.Д.Горелик ва В.А.Скрипкин формулалари бўйича ташхислаш қиймати коэффицентини ҳисоблаш (1974); иммун тизими бузилишларининг ҳисоб-китоб усуллари қўлланилди.

Диссертациянинг «Саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларда эмлаш жараёни кечишининг ўзига хослиги» деб номланган учинчи боби саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларда эмлаш жараёни кечишининг ўзига хос томонларини ёритишга бағишланган. Ўзбекистон Республика Санитария эпидемиология хизмати иммунопрофилактика бўлимининг сўнгги 5 йил мобайнидаги маълумотларига кўра эмлашга бўлган иммун жавоб таъсирини баҳолаш натижалари эмлашдан ўтказилган болалар орасида умумий иммунитетда барқарор яхшиланиш кузатилганлигидан далолат беради. Ушбу баҳолаш фақатгина сероманфий натижалар учраш даражасини аниқлаш йўли билан амалга оширилади, бироқ шу билан бирга саломатлигида муаммолар бўлган болалар орасида баҳолаш зарур бўлган антитаналарнинг паст титрлари частотасини акс эттирмайди, сабаби бу каби иммунитет тез йўқолади ва умумий иммунитет ҳолати учун хавф туғдиради.

Эмлашдан кейинги реакциялар ва асоратлар бўйича хавфли ҳолатларни аниқлаш мақсадида сўнгги 15 йил давомида профилактик эмлашлар ўтказилганидан кейин Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган илмий педиатрия марказига патологик ҳолатлар бўйича мурожаат этган болаларнинг тиббиёт ҳужжатлари (касаллик тарихи, амбулатор карталар) ўрганилди. Ота-оналар ва бирламчи бўғин тиббиёт ходимлари аввалги эмлаш билан боғлиқ деб топган ҳолатлар бўйича умумий мурожаатлар сони 1432 тани ташкил этди, улардан кейинчалик махсус таҳлилга кўра ҳақиқатдан ҳам эмлаш сабаб бўлган 220 та (15,4%) ҳолат ажратилди. Ўтказилган таҳлилга кўра эмлаш натижасида юзага келган аниқ эмлашдан кейинги реакциялар ва асоратлар 109 (49,5%) ҳолатда аниқланган. Қолган 111 ҳолатда эмлаш асосий касаллик оғирлашишини кўзғатувчи омил ролини ўйнаган ҳамда юзага келиш вақти бўйича интеркуррент касалликлар тўпланиши билан мос келган. Қўшимча ҳолатлар, яъни эмлашдан кейинги реакциялар ва асосий касалликларнинг кескинлашуви 21 нафар (9,6%) болада кузатилди. Вакциналарнинг алоҳида турларини одам организмга киритишдан кейин патологик ҳолатлар учраш суръатини тадқиқ этиш пентавалент (АКДС+ВГВ+ХИБ) вакциналар юборишдан кейинги реакциялар билан таққослаганда, АКДС ва КПК вакциналарини юборишга бўлган реакциялар умумий сонининг юқори даражада эканлигини кўрсатди.

Эмлашдан кейинги асоратлар ва реакциялар бўйича хавф ҳолатида, асосан, марказий нерв тизимининг перинатал шикастланишли (41,1% ва 44,5%), аллергик касалликлари (31,5% ва 25,0%) бўлган ҳамда бактериал инфекцияларнинг оғир шакллари билан бошдан кечирган (8,3% ва 9,6%) болалар устунлик қилган (1-жадвал).

1-жадвал

Эмлашдан кейинги реакциялар ва асоратлар (ЭКР/ЭКА) бўйича хатар ҳолатларининг таркибий қисми

Кўрсаткичлар	ЭКР (n=73)		ЭКА (n=36)	
	абс.	%	абс.	%
МНТ перинатал шикастланиши	30	41,1	16	44,5
Аллергик касалликлар	23	31,5	9	25,0
Бактериал инфекцияларнинг оғир шакллари билан кейинги ҳолат	7	9,6	3	8,3
Эмланаётган шахс яқинида инфекция билан касалланган беморнинг мавжудлиги	13	17,8	5	13,9
Дастурий хатолар	–	–	3	8,3

Марказий нерв тизимининг перинатал шикастланишли болаларда (220 нафаридан 92 нафарида) эмлашдан кейинги босқичнинг клиник кечиши тез-

тез учраши ҳамда умумий эмлашдан кейинги реакцияларнинг ривожланиш хавфи ва нисбий имкониятининг юқорилиги (кучли иситма $OR=4,0$ ва $RR=1,75$), эмлашдан кейинги умумий асоратлар: токсик – интоксикация, тана ҳароратининг $38,5^{\circ}C$ дан ошиши ва бошқалар ($OR=2,86$ ва $RR=2,8$); тортишиш синдромлари ($OR=7,29$ ва $RR=7,7$); (миядаги) қаттиқ чинқирик ($OR=4,28$ ва $RR=4,57$), асосий касалликнинг оғирлашуви – марказий нерв тизимининг перинатал шикастланиши ($OR=2,03$ ва $RR=1,91$) ва умумлашган иммунизациядан кейинги салбий оқибатлар ($OR=3,5$ ва $RR=1,87$) билан характерланади.

Иммунизациядан кейин ушбу салбий оқибатлар ривожланиш хавфи бир қатор анте-интранатал: ҳомила гипоксияси ($OR=9,98$ ва $RR=2,95$); туғруқдаги патологиялар ($OR=6,1$ ва $RR=2,78$); ҳомиладорлик давридаги ўткир респиратор касалликлар ($OR=4,39$ ва $RR=1,76$), шунингдек, бошқа постнатал омиллар бўлиб, улардан энг аҳамиятлилари қуйидагилар: марказий нерв тизимининг перинатал шикастланишли бўлган болаларни АКДС вакцинаси билан 6 ойликка қадар эмлаш ($OR=9,48$ ва $RR=2,74$); ушбу гуруҳ болаларида марказий нерв тизимининг перинатал шикастланишининг ўртача оғир ва оғир даражасининг мавжудлигида ($OR=3,06$ ва $RR=2,34$) кузатилган.

Марказий нерв тизимининг перинатал шикастланишли мавжуд болаларда эмлашдан кейин иммунитет ҳолати бўғма ва кўкйўталга нисбатан (мос равишда $25,7\%$ ва $50,0\%$) сероманфий натижаларнинг юқори частотаси ($17,1\%$) ва антитаналарнинг паст титрларини (30%) кўрсатди, яъни ушбу бошқарилувчи инфекцияларга қарши ҳимоя титрлари ишлаб чиқишнинг паст частотаси кузатилган. Кўкйўтал мисолида келтирилган болалар гуруҳида антитаналарнинг ҳимояга эга бўлмаган титрлари ишлаб чиқилишининг нисбий имконияти ва хавфи анте-интранатал даврнинг бир қатор омиллари – туғруқдаги нуқсонлар ($OR=16,4$ ва $RR=2,96$), ҳомиладорлик даврида дори воситаларини қабул қилиш ($OR=6,25$ ва $RR=3,88$), камқонлик ($OR=4,88$ ва $RR=2,06$), ҳомиладорлик давридаги ўПК ($OR=3,62$ ва $RR=2,24$) ва бошқалар, шунингдек, постнатал давр омиллари – касалликнинг ўртача оғир ва оғир даражаси ($OR=5,71$ ва $RR=2,7$), 6 ойликдан кичик муддатларда эмлаш ($OR=24,0$ ва $RR=3,09$) ва бошқа омиллар бўлган.

Иммунизациядан кейинги салбий оқибатларга эга бўлган 220 нафар боладан 79 нафари аллергик касалликлар (озиқавий аллергия, аллергик ринит, бронхиал астма, атопик дерматит) билан оғриган болалар бўлиб, уларнинг эмланиш даври клиник кечиши бир қатор белгилар билан тавсифланган. Эмлашдан кейинги умумий реакциялардан бу гуруҳ болаларда тери қатламидаги полиморф тошмалар ва қичималар кузатилган ($17,7\%$), бу эса ушбу симптом ривожланишининг нисбий имконияти ва хатарининг назорат гуруҳига нисбатан мос равишда $7,38$ ва $6,32$ марта ўсишига олиб келган. Эмлашдан кейинги маҳаллий асоратлар нисбий имконияти ва хавфи мос равишда $8,57$ ва $10,7$ марта ошган. Аллергик касалликлар билан оғриган болаларда эмлашдан кейинги умумий асоратлардан анафилактоид реакция (Квинке шиши, эшакеми ҳ.к.) ишончли кўп кузатилди – $OR=6,70$ марта ва $RR=8,40$ марта ошган. Асосий гуруҳдаги болаларда интеркуррент касалликлар юзага келишининг

нисбий имконияти ва хавфи мос равишда 2,55 ва 2,0 марта ошган. Аллергик касалликлар билан оғриган болаларда иммунизациядан кейинги салбий оқибатларнинг ривожланиши оналик омиллари ва болада аллергик касалликларнинг оғир шакллари билан бириккан ҳолда аниқланди – OR=9,3 ва RR=2,93.

Ушбу гуруҳдаги болаларда назоратдаги болалар билан таққосланганда қизамиққа қарши антитаналарнинг ҳимоя титрлари ишлаб чиқишлигининг аниқ паст кўрсаткичлари кузатилди – 31,3%. Аллергик касалликлар билан оғриган болаларда қизамиққа бўлган антитана титрларининг ўртача геометрик кўрсаткичи $1:23 \pm 0,8$ бўлиб, соғлом болалар билан таққосланганда аниқ паст кўрсаткичдадир ($1:97 \pm 1,2$). Кўпгина хатар омилларидан эмлаш натижаларига постнатал омиллар энг кўп таъсир кўрсатган, яъни беморнинг асосий, омиллари – оксил-қувват етишмовчилиги (OR ва RR 23,1 ва 17,5 марта ошган), тери ва шиллик қаватлар касалликлари (OR ва RR 10,2 ва 3,34 марта ошган), экссудатив-катарал диатез (OR ва RR 5,8 ва 4,4 марта ошган), касалликнинг эрта босқичларидаги эмлашлар (OR ва RR 4,4 ва 2,2 марта ошган) шулар жумласидан.

Транзитор иммун танқислик ҳолати кичик ёшда оғир бактериал инфекциялар билан бириккан ҳолда етарлича кўп учровчи эмлашдан кейинги натижаларни аниқловчи омиллардан бири ҳисобланади. Ушбу муаммо сепсис мисолида кўриб чиқилган. Септик жараён эмлашга жавобнинг сероконверсия паст кўрсаткичлари билан тасдиқланувчи инфекциядан ҳимояланишнинг бузилиш синдроми кўринишидаги оқибатлар билан биргаликда кузатилади. Худди шундай бўлмага қарши серосалбий натижаларва антитана ҳосил бўлишининг паст титрлари частотаси – 61,1% (1-расм).

Бунда эмлашдан кейинги реакциялар ва асоратлар частотаси соғлом болалардан аҳамиятли фарқ қилмаган. Бўлма анатоксинига антитаналар титрларининг ўртача геометрик кўрсаткичлари асосий гуруҳда $50,7 \pm 1,7$ ва соғлом болалар гуруҳида $1:153,7 \pm 13,7$ эканлиги аниқланди ($p < 0,01$).

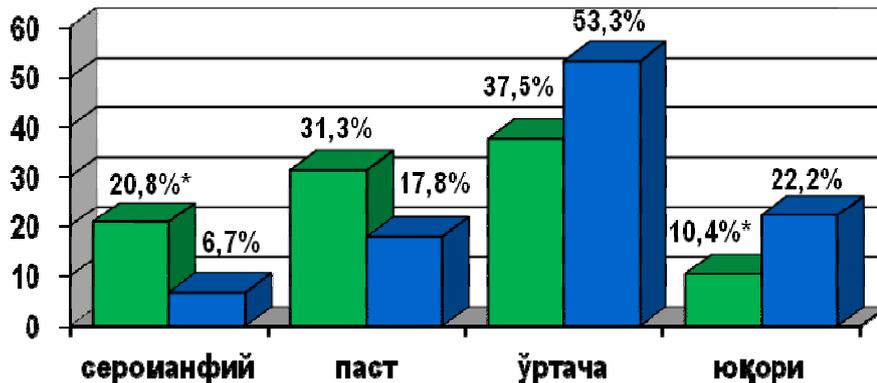
Бўлмага қарши эмлашда сероконверсиянинг паст ва салбий натижаларига таъсир кўрсатувчи бирмунча аҳамиятли хатар омилларини, асосан, анте-интранатал давр омиллари, яъни: туғруқдаги патологиялар – OR=7,2 ва RR=2,6; ҳомиладорлик даврида дори воситаларини қабул қилиш – OR=4,8 ва RR=2,2 ва бошқалар; постанатал давр омиллари: оксил-қувват етишмовчилиги (OR=10,47 ва RR=9,5), ошқозон-ичак йўли фаолиятининг бузилиши (OR=7,3 ва RR=2,43) ва бошқа омиллар ташкил этди.

Кеч ривожланувчи, жумладан, туғилишида тана вазни кам бўлган болаларда (ҳомиладорлик даврида ривожланишдан ортда қолган ва чала туғилган болалар) бемор-тобелик омиллари мажмуи билан боғлиқ ва ёш омиллари асосида стандарт ёндашилиб эмланганда иммун жавобнинг паст даражаси юқори хатари мавжуд бўлади.

Туғилишида тана вазни кам бўлган болаларда эмлашдан кейинги ҳолат тадқиқ этилганда антитоксик иммунитетнинг кўкйўтал 76,0%, бўлма 52,0% ва қоқшолга нисбатан 45,6% ҳолатларда аниқ паст кескинликдаги даражасини

кўрсатди. Бу ҳолатда титрларнинг ўртача геометрик кўрсаткичлари мос равишда 1:20,6, 1:45,8 ва 1:78,4 бўлган. Анте-интранатал (токсикоз, ҳомиладорлик даврида дори воситаларини қабул қилиш ва ҳ.к.) ҳамда постнатал (камқонлик, психомотор ривожланишда ортда қолиш ва ҳ.к.) даврларнинг оғир кечиши ушбу берилган бошқарилувчи инфекцияларга қарши антитаналар ҳимоясиз титрлари ишлаб чиқилишининг нисбий имконияти ва хатарининг бирмунча ошишига олиб келган.

Бўғмага қарши



Қоқшолга қарши



Изоҳ: * - асосий ва назорат гуруҳи болалар кўрсаткичлари билан ишончли фарк, (<0,05)

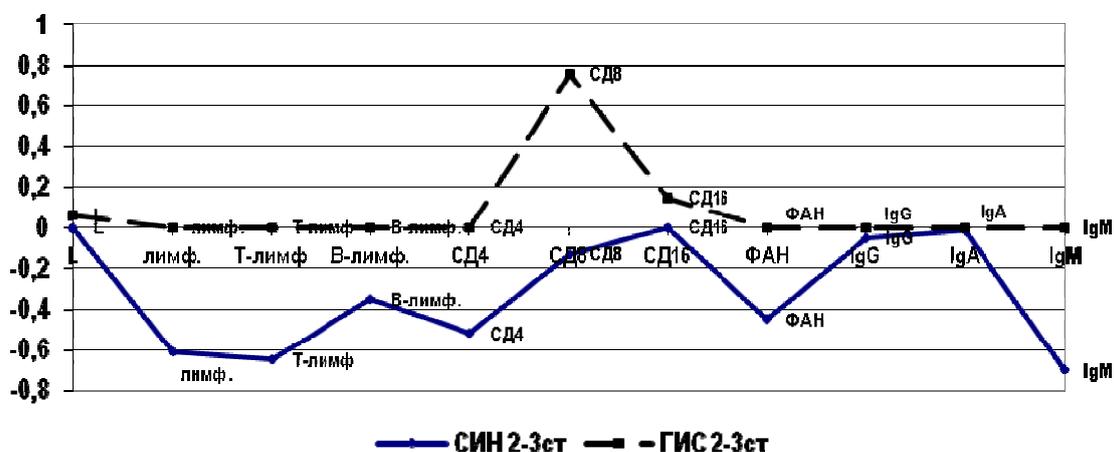
1-расм. Сепсисни бошдан кечирган болаларда бўғма ва қоқшолга қарши эмлашдан кейинги иммунитет кўрсаткичлари.

Шундай қилиб, саломатлигида юқорида келтирилган ўзгаришлар бўлган болаларда эмлаш жараёнида текширишдан ўтказиш ноадекват иммун жавобнинг (паст ва ўта юқори даражадаги) юқори кўрсаткични аниқлади. иммунизациядан кейинги салбий оқибатларривожланиши бўйича болаларда хатарли ҳолатлар сифатида марказий нерв тизимини перинатал шикастланиши ва аллергик касалликлар асосий ўринни эгаллади. Бошқарилувчи инфекцияларга

сероконверсиянинг паст даражаси марказий нерв тизимини перинатал шикастланишли болаларда, аллергия касалликлар бўлган болаларда, сепсисни бошдан кечирган ва туғилишида кам вазнга эга бўлган болаларда аниқланди.

Диссертациянинг «Эмлаш жараёни даврида патологик ҳолатлари ва касалликлар тез-тез такрорланиб турадиган болаларда иммунитет тизимининг аҳволи» деб номланган тўртинчи боби саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларда ҳужайравий ва гуморал иммунитет ҳолати тавсифига бағишланган. Эмлашдан аввал марказий нерв тизимини перинатал шикастланган болаларни иммунологик текширишдан ўтказиш иккиламчи иммунитет танқислиги – иммунитетнинг Тҳужайра ҳалқаси меъёрининг бузилиши, фагоцитоз вадисиммуноглобулинемияни аниқлаш имконини берди, бу бузилишлар, асосан, бола ҳаётининг биринчи ярим йиллигида намоён бўлиб, марказий нерв тизимини перинатал шикастланиши оғирлик даражасига боғлиқ бўлган.

Иммунитетнинг аниқланган ҳужайравий ва гуморал ҳалқалариномувозанати 35% болаларда Тлимфоцитларнинг иммунитет бузилиш даражаси 2–3-босқичи ва Влимфоцитлар иммунитет бузилишининг иккинчи босқичи даражасида, ФАН – 35%, СД8 – 76,3% ҳолатда (2-босқичи) бўлган. Иммунитетнинг гуморал ҳалқасида IgM иммун етишмовчилиги 70% (2-босқич) марказий нерв тизимини перинатал шикастланишли бўлган болаларда қайд этилган. СД4 даражасининг 3-босқичгача кучайиши 52,5% ва 2-босқичгача кучайиши 28,8% болаларда қайд этилган (2-расм).



2-расм. Учраш даражаси таҳлили натижаларига кўра МНТПШ бўлган болаларда эмлашдан аввалги иммунитет ҳолатининг кўрсаткичлари.

Ташхис қиймати коэффицентини ҳисоблаш асосий гуруҳ болаларида иммун бузилишларнинг асосий кўрсаткичлари ва даражасини аниқлаш имконини берди: $СД8^2 + ФАН^2 - СД4^3 - IgM^2 - Тл^2 - Вл^2 - СД16^2 + Лимф^2 - IgG^2 - Лейк^2 + IgA^2$. Олинган натижалар асосида иммун тизими бузилишлари формуласи (ИТБФ) аниқланди: $СД8^2 + ФАН^2 - СД4^3$. Номувозанат 2-босқич ФАН пасайиши, СД8 даражасининг иккинчи босқичгача супрессияси ва 3-босқич даражасида СД4 стимуляцияси билан характерланади. Марказий нерв тизимини перинатал шикастланишибўлган болаларда иммун бузилишлар ва сероконверсия даражаларининг корреляцион таҳлили кўпчилик кўрсаткичлар

ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлашга ёрдам берди. 2- ва 3-босқич иммун бузилишлар даражаси ва кўкйўталдан химояламайдиган титрлар кўрсаткичлари ўртасида ўзаро тўғридан-тўғри ишончли алоқа аниқланди.

Аллергик касалликлари бўлган болаларда профилактик эмлашлар ўтказилишидан аввал иммунитет тизимининг ҳужайравий ва гуморал кўрсаткичлари бўйича иммун бузилишларнинг 2-босқичи даражасидаги – 63,6% болаларда Тлимфоцитлар, 36,4% болаларда Тхелперлар, 100% болаларда Т супрессорлар, 42,1% болада ФАН ва 75,5% болада IgA даражасининг пасайиб кетиши кўринишидаги ўзаро номувофиқликлар кузатилди. Иммун тизимининг гиперфункцияси 2-босқич IgM даражаси бўйича 31,3% болаларда ва 3-босқич IgE миқдори бўйича 87,9% болаларда кузатилган. Аллергик касалликлар билан оғриган болаларда иммун ҳолатининг ҳар бир кўрсаткичи бўйича ташхис қийматининг коэффициенти ҳисобланди ҳамда ушбу коэффицент асосида қуйидаги тенглама ишлаб чиқилди: $CD8^2-IgE^3+Lимф^2-ФАН^2-CD4^2-Tл^2-IgM^2+Вл^2-IgA^2-CD16^1$. Текширилаётган болаларда ИТБФ IgE 3-босқичи миқдорининг ошиши билан 2-босқичли лимфопения фонида цитоксик Т-лимфоцитлар миқдори етишмаслиги билан характерланди.

Қизамиққа иммун бузилишлар ва сероконверсия даражаси кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион таҳлил антитана химоя титрларининг I босқич иммун тизими гиперфункцияси (ИТГ) билан ва I босқич иммун етишмовчилиги билан ўзаро алоқада эканлигини кўрсатди. Антитаналар химоясиз титрларининг III даражали ИТГ билан кучли тўғридан-тўғри корреляцион ўзаро боғлиқлиги ($r=0,92$) ва иммун етишмовчилигининг III даражаси билан ўртача ўзаро боғлиқлиги аниқланди ($r=0,56$).

Сепсис реконвалесцентлари бўлган болаларда профилактик эмлашларни ўтказишдан аввал иммун ҳолатининг жиддий дастлабки бузилишлари аниқланди, бу бузилишлар Тхужайравий тизими етишмовчилиги, фагоцитоз ва 2–3-даражаларгача бўлган диссиммуноглобулинемия кўринишида акс этган. Ушбу гуруҳ болаларда иммун бузилишлар уларнинг 91,3 фоизида 2-даражали лимфоцитлар, 86,9 фоизида 2-даражали Тлимфоцитлар, 13,1 фоизида 3-даражали Тлимфоцитлар, 80,4 фоизида 2-даражали Влимфоцитлар ва 19,6 фоизида 3-даражали Влимфоцитлар умумий сонининг камайиши билан характерланган. Шу билан бирга 2–3-даражалар чегарасида CD4, CD8, CD16 абсолют сонининг ишончли пасайиши ҳам кузатилган, бу иммуните Тхужайравий халқасининг депрессиясидан далолат беради. Имуноглобулинни текшириш жараёнида текширилаётган болаларнинг 100% ида 3-даражали IgA кўрсаткичининг ишончли ошиши аниқланди. Иммун бузилишлар даражаси таҳлили ҳамда уларнинг ташхислаш қиймати коэффицентини ҳисоблаш сепсисни бошдан кечирган болаларда ўзгарган иммунологик кўрсаткичлар рўйхатини тузиш имконини берди: $Лимф^2-CD4^3-CD8^2-Tл^2-CD16^2-Вл^2-IgA^3+ФАН^1-IgM^1+IgG^1-Лимф^2-CD4^3-CD8^2-ТБФ$ нинг асосий кўрсаткичлари бўлиб ҳисобланди.

Сепсисдан кейин эмланган болаларда антитаналарнинг химоя титрлари кўрсаткичи I даражали ИБС билан ($r=-0,48$, $p<0,05$) ишончли корреляцион тўғридан-тўғри ўзаро боғлиқликка ва I-даражали ИТГ билан кучсиз қарама-

қарши боғлиқликка эга бўлишган ($r=-0,34$, $p<0,05$). Антитаналарнинг ҳимоясиз титрлари бошқарилувчи инфекциялар юзага келиши натижасида ИБС II ва III даражалари билан кучли ўзаро ижобий боғлиқликка (мос равишда $r=0,74$ ва $r=0,88$, $p<0,01$) ва III даражали ИТГ билан кучсиз ўзаро салбий боғлиқликка ($r=-0,36$, $p<0,05$) эгаллиги аниқланди.

Туғилишида кам вазнга эга бўлган болаларда эмлашдан олдинги даврда лимфоцитлар ва субпопуляциялар, ФАН, IgA, IgG даражаси ($p<0,001$) абсолют ва нисбий миқдорининг камайиши ва иммун бузилишлар иккинчи даражасида IgM ошиши ($p<0,05$) кузатилди. Ташхис қиймати коэффициенти ҳисобидан ўлчамлар ўзгариш рейтингини тузиш иммунитет ҳалқалари бўйича иммун тизимининг гипо- ва гиперфаолиятининг асосий кўрсаткичларини аниқлаш имконини берди: $Vл^2-ФАН^2-Тл^2-IgG^2-CD8^2-Лимф^2-CD16^2+Лимф^2-Лейк^2+СД4^1-IgM^1-IgA^1$. Иммунтизимидаги бузилишларнинг бошланғич формуласи таркибий қисмининг асосий ўлчамлари $Vл^2-ФАН^2-Тл^2$ -бўлиб, улар ушбу ҳолатдаги беморларда 2-даражали Влимфоцитлар, 2-даражали ФАН ва 2-даражадаги Тлимфоцитлар сонининг камайиши кўринишидаги иммун тизими номувозанати мавжудлигини тавсифлайди.

Кўкйўтал пайдо бўлишидан ҳимояловчи антитана титрлари ИБС I даражаси ($r=0,58$, $p<0,01$) ва ИТГ I даражаси ($r=0,44$, $p<0,05$) билан ўзаро тўғридан-тўғри ўртача корреляцион ишончли боғлиқликка эга.

Шундай қилиб, хатар гуруҳига кирувчи болалар гуруҳида ноадекват иммун жавобнинг тез-тез учраш даражаси асосида иммун бузилишларнинг 2-3-даражаси билан акс этувчи иммун тизимидаги бошланғич бузилишлар ётади, улар бошқарилувчи инфекцияларга қаратилган сероконверсия натижаларида ўз аксини топади. Ушбу ҳолат иммун бузилишлар ва сероконверсия даражаси ўртасидаги ўзаро боғлиқликлар билан тасдиқланади.

Диссертациянинг «**Эмлашга ноадекват жавобга кўра хатар гуруҳига кирувчи болаларнинг профилактик иммунизациясини индивидуаллаштириш бўйича услубий ёндашувларни такомиллаштириш**» деб номланган бешинчи бобида хатар гуруҳидаги болаларнинг эмлаш натижаларини яхшилаш бўйича услубий ёндашувлар такомиллаштирилган.

Салбий реакциялар, неврологик намоён бўлишнинг оғирлашиши, иммунитет тизимидаги бузилишлар ва сероконверсиянинг қониқарсиз натижалари юқори даражада тез-тез учраши марказий нерв тизимини перинатал шикастланиши оғирлик даражасидан келиб чиққан ҳолда АКДС/пентавалент вакцинаси билан эмлашда оғирликнинг фон патологиясини ҳисобга олган ҳолда эмлаш муддатларини дифференциал аниқлашни кўзда тутувчи, марказий нерв тизимини перинатал шикастланиши ўрта оғир ва оғир шакллари индивидуал эмлаш муддатларини аниқлаш учун танлаш мезонлари сифатида фойдаланиш; марказий нерв тизимини перинатал шикастланиши ўрта оғир ва оғир шакллари бўлган болаларни ЎзР Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган илмий педиатрия марказида чақалоқлар реабилитацияси бўлимида К.Ш.Салихова бошчилигида ишлаб чиқилган

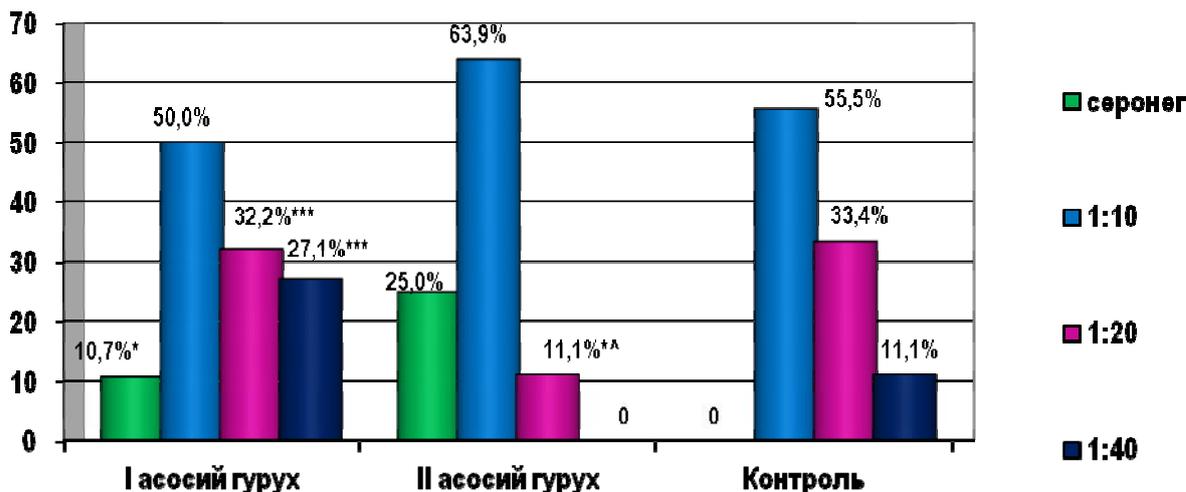
схемалардан фойдаланиб зарурий мажмуий реабилитация муолажалари ўтказилгач, 6 ойликдан кейин эмлашни бошлаш мумкин.

Реабилитацион терапия олган ва 6 ойликдан сўнг эмланган болаларда иммунологик параметрлар меъёрлашуви динамикаси кузатилди ва бу I босқич охирида иммун ҳолати кўрсаткичлари аҳамияти билан тасдиқланди (транзисторли, вақтинчалик). Реабилитацион терапия ва эмлашнинг кечиктирилиши Марказий нерв тизимини перинатал шикастланишли бўлган болаларда сероконверсия даражасига ижобий таъсир кўрсатди ва бу 65,0% болаларда антитаналарнинг бўғмага қарши ҳимоя титрлари (ўртача ва юқори) сонинг ошиши ва 10,0% болаларда антитаналарнинг кўкйўталга қарши юқори титрлари сонининг ошишида ўз аксини топди.

Аллергик касалликлар билан оғриган болаларда эмлашни башорат қилишни объективлаштириш мақсадида *in vitro* тест-тизимда CD45 умумлейкоцитар антигеннинг экспрессия вакциналар билан (АКДС+ВГВ+ХИБ, КПК) даражаси ўрганилди, бу вакцина антигенига сенсibiliзация даражаси кўрсаткичи бўлиб хизмат қилиши мумкинлиги аниқланди. Бунда CD45 тест-тизимда пентавалент вакцина билан ва *in vitro* КПК вакцинасининг экспрессия даражаси аллергия касалликлари бўлган болаларда аллергия касалликлари бўлмаган болаларга нисбатан мос равишда 43,3% ва 53,3% ҳолатларда аниқланди.

Эмлаш натижалари учун касалликнинг навбатдаги зўрайишидан кейин ремиссия давомийлиги аҳамияти ҳақидаги маълумотлар(эмлашдан кейинги асоратлар ва реакциялар частотаси ва сероконверсия кўрсаткичлари)ни инобатга олган ҳолда ушбу гуруҳни эмлашга услубий ёндашиш усуллари ишлаб чиқилди, унинг таркибига ножўя таъсирлар хавфини башорат қилишга асосланган индивидуал ёндашув, аллергия касалликнинг навбатдаги зўрайишидан 2 ойдан кам бўлмаган кейинги муддатларда АКДС+ВГВ+ХИБ ва КПК эмлашни ўтказиш, аллергия касалликлари бўлган болаларда эмлашга ножўя таъсирларни башорат қилишда маълумотлар усули сифатида АКДС+ВГВ+ХИБ ва КПК вакциналар билан умумлейкоцитар антиген CD45 ни *in vitro* тест-тизимда экспрессия даражаси динамикасини аниқлаш кабилар киритилади. Аллергия касалликлар ремиссия вақтида эмлаш 2 ойдан сўнг ушбу категория болаларда қизамиққа қарши иммун жавоб самарадорлигини оширди (1:20 ва 1:40 оралиғида антитаначалар титри кўпроқ қайд этилди ($p < 0,01$)) (3-расм), эмлашдан кейинги асоратлар ривожланиши ва аллергия касалликлар зўрайиши кузатилмади.

Бактериал инфекциянинг оғир шаклларини ўтказган болаларда эмлаш натижаларини яхшилаш қуйидагиларга ўз ижобий таъсирини кўрсатди: сепсис ўтказган болаларда сероконверсиянинг паст даражаси хавфини башорат қилиш асосида индивидуал ёндашиш; иммун бузилишларнинг ижобий даражасига эришиш учун иммунореабилитация ўтказишдан сўнг эмлаш ва оксил-энергетик етишмовчилиги белгилари клиник соғайиш даврида базис терапия фониде мушак орасига 0,15 мг/кг дан кунига 1 марта 10 та полиоксидоний қўллаш орқали иммунореабилитация қилиш.



Изоҳ: *- асосий I ва II гуруҳи болалар кўрсаткичлари билан ишончли фарк, (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$), ^ - асосий ва назорат гуруҳи болалар кўрсаткичлари билан ишончли фарк, ($P < 0,05$).

3-расм. Ремиссия даврига боғлиқ ҳолда аллергия касалликлар мавжуд болаларда КПК вакцинациядан сўнг қизамиққа қарши махсус антитаналар титри.

Мажмуий даволаш тизимига иммуномодуляторларни киритишиммунизациядан олдин иммун тизими кўрсаткичлари меъёрлаштиришга ёрдам берди. Ҳужайра иммунитет кўрсаткичларига полиоксидоний таъсири самараси Влимфоцитлар бўйича III даража оралиғида текширилган болаларнинг 1/2 қисмида ва СД4 даражасида 100,0% ҳолатда аниқланди. Иммуномодулятор терапиясида самарадорликнинг йўқлиги қуйидаги кўрсаткичларда аниқланди: СД8 ва СД16 – 24,0% болаларда; ФАН – 19,0% беморларда. Иммуномодуляторлар олган болаларда бўғма ва қоқшолга ҳимоя титрлари мос равишда 71,4% ва 79,9% ни ташкил этди.

Туғилишда кам тана вазнига эга бўлган болаларда эмлаш натижаларининг профилактик эмлашдан олдинги тана вазнига тўғридан-тўғри боғлиқлиги аниқланди. Иммунитетнинг ҳимоя даражасига эришишига имкон берадиган энг минимал критик вазн даражаси – 2500, унга етганда 70,0% болаларда (касалланиш бўлмаганда) ИБД даражага етди. Бу эса ўз навбатида эмлаш натижаларини оптималлаштиришга таъсир кўрсатувчи таклиф этилаётган услубий ёндашувларни белгилаб берди: эмлаш муддатларини индивидуал ёндашган ҳолда белгилаш; танлаш мезони – тана критик вазнини 2500г га етказиш; ИБД натижа даражасини I даражага етказиш; бустер-эмлашдан фойдаланиш ва натижалар ордидан навбатдаги серо-назорат ўтказиш. Тана вазни 2500 дан юқори бўлган болаларда антитаналар даражаси частотаси кўкйўталга 75,7%, бўғмага 68,0%, қоқшолга 72,9% ни ташкил этди.

Бинобарин, марказий нерв тизимини перинатал шикастланиши билан оғриган болаларда касалликнинг оғирлик даражаси, эмлаш муддатлари ва реабилитациясига боғлиқ ҳолда аллергия касалликлари бўлган болаларда ремиссия даврида, сепсис бўлган болаларда иммунтўғриловчи терапияга боғлиқ ҳолда, туғилишида кам тана вазнига эга бўлган болаларда тана вазнидан келиб чиққан ҳолда индивидуал ва дифференциал ёндашув эмлаш натижалари ва эмлаш жараёнининг ижобий кечишига таъсир кўрсатади.

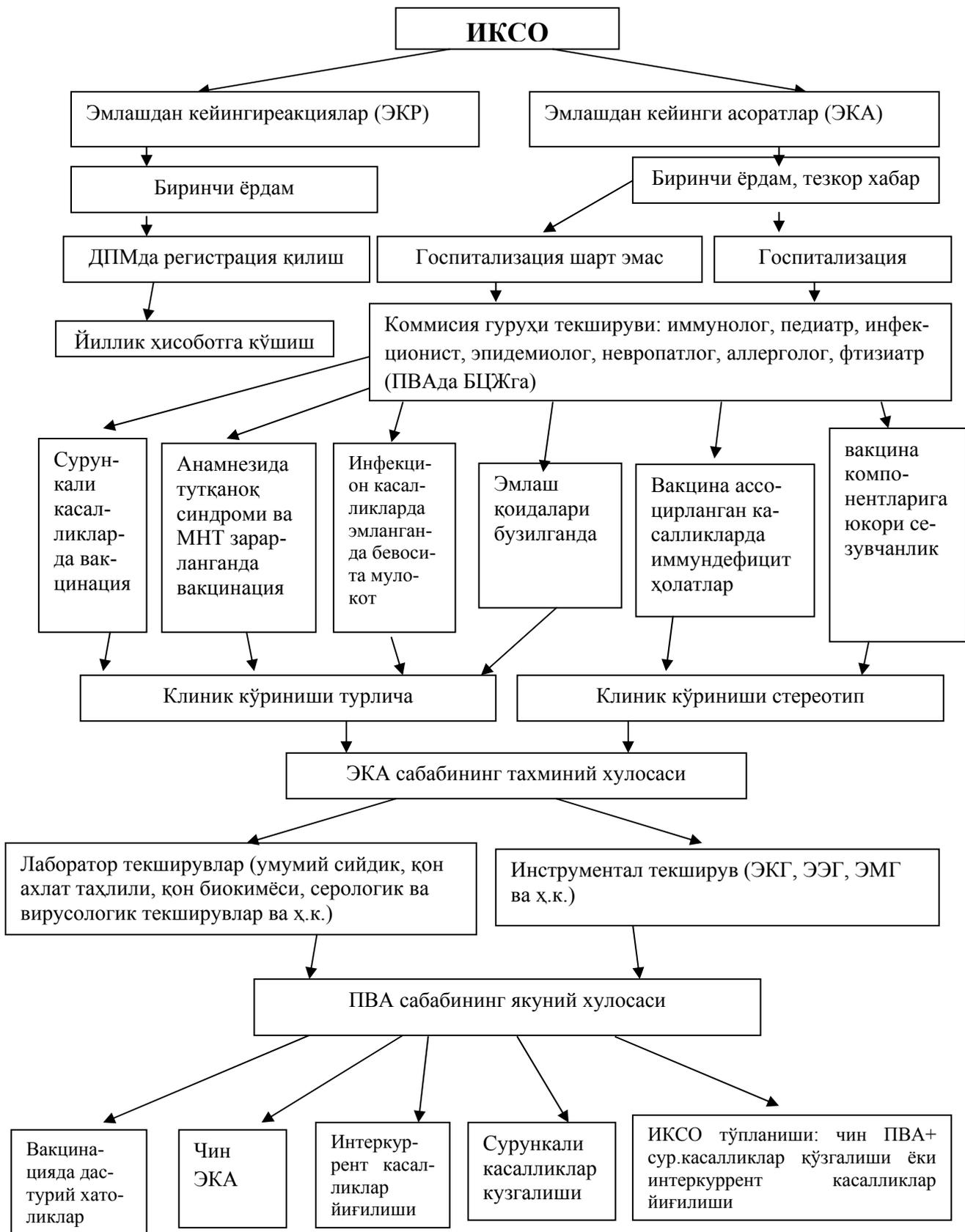
Иммунизациялашдан кейин патологияли салбий оқибатлар (ИКСО) мавжуд болалар тиббий хужжатларининг (n=220) амалга оширилган ретроспектив таҳлили ушбу ҳолатларни синчковлик билан текширишда «Болаларни иммунизация қилишнинг салбий оқибатларини аниқлаш дастури» дастурий маҳсулоти кўринишида расмийлаштирилган янги ёндашувларни ишлаб чиқиш имконини берди (ЎзР Давлат Патент Қўмитаси томонидан DGU 20110163 дастурий маҳсулоти учун берилган патент) (4-расм);

«Эпидемиологик бузилишлар оқибатида эмлашдан кейинги асоратларни аниқлаш дастури» (ЎзР Давлат Патент Қўмитаси томонидан DGU 20110164 дастурий маҳсулоти учун берилган патент).

Диссертациянинг «**Болаликни медицинализациялаш нуқтаи назаридан иммунопрофилактикадаги муаммолар**» деб номланган олтинчи бобида интервью, фокус-гурух билан ишлаш ва сўровнома ўтказиш усуллари ёрдамида вакцинацияни амалга оширишда турли субъектлар ролини ўрганиш асосида болалик медицинализацияси аспектида иммунпрофилактиканинг асосий муаммолари аниқланган.

Махсус ишлаб чиқилган сўровнома бўйича ота-оналарнинг ўз болаларини вакциналашга муносабати таҳлили қуйидагиларни кўрсатди: ота-оналарнинг вакцинация бўйича билимлари етарли эмас, иммунизацияга нисбатан ижобий муносабатда бўлганлар улуши 42,2% ни ташкил этди. Сўровдан ўтказилган ота-оналарнинг 19,6 фоизи уй шароитида вакцинация даврида бола парвариши бўйича даво-профилактика муассасаларида олинган ахборотни етарли эмас деб ҳисоблайдилар; қолган 17,7 фоизи жавоб беришга қийналган.

Маълум қисм ота-оналарда қўшимча реакциялардан қўрқиш туфайли ишончсизлик қайд этилди, чунки респондентларнинг 39,2 фоизи вакцинациядан кейин юзага келиши мумкин бўлган вакцинациядан кейинги патология турлари ҳақида тўлиқ ахборот олмаганлар. Аксарият ҳолатларда (74,5%) вакцинация, эмлашдан кейинги асоратлар ва реакциялар олдини олиш чоралари ҳақидаги ахборотларни туғруқ комплекслари ва поликлиника тиббиёт ходимларидан, 26,5% ҳолатда эса ахборотни бошқа манбаалар (қўшнилар, қариндошлар, ОАВ)дан олганлар. Вакцинопрофилактика самарадорлиги ва хавфсизлигини ошириш чоралари ҳақидаги саволга жавоблар турлича бўлди, лекин кўпинча ота-оналар томонидан ҳар бир эмланувчи болага индивидуал ёндашув зарурлиги ҳақидаги фикрларни билдирдилар.



4-расм. Иммунизациядан кейинги салбий оқибат (ИКСО)ларни текшириш алгоритми (DGU 201101163)

Тиббиёт ходимларини профилактик эмлашларни ўтказиш борасида тиббиёт ишчисининг профессионал билимлари ва кўникмаларини баҳоловчи махсус ишлаб чиқилган сўровнома ёрдамида вакцинопрофилактика масалалари

бўйича интервью натижаларининг таҳлили шуни кўрсатдики, иммунизациялашдан кейин патологияли салбий оқибатлар олдини олиш мақсадида эмлашдан аввал 65,4% шифокорлар дори воситаларини тайинлаган бўлса, 60,6% шифокорлар қайси болада эмлаш натижасида эмлашдан кейинги асоратлар ва реакциялар ривожланиш хавфи мавжуд эканлигини ҳам билмаган.

Сўровномадан ўтказилган барча тиббиёт ходимлари профилактик эмлашларни амалга ошириш хавфсизлигидан хавотирда бўлганлар, бироқ вакцинация хавфсизлиги ва эмлашдан кейинги асоратлар кузатувини олиб бориш услуби бўйича 69,2% шифокорларда, эмлашдан кейинги асоратлар ва реакциялар асосий клиник намоён бўлиши ва уларнинг дифферентланган ташхиси ҳақида 59,2% тиббиёт ходимларида етарлича билим бўлмаган.

Сўровномадан ўтказилган аксарият шифокорлар (72,1%) эмлашдан кейинги асоратларни бошдан кечирган болалар саломатлигини тиклаш чоралари ва уларни кейинчалик қандай кузатиб бориш ва эмлаш ҳақида тасаввурга эга бўлмаган. Эмлаш самарадорлиги ва хавфсизлигини ошириш ҳамда эмлашдан кейинги асоратлар ва реакциялар олдини олиш бўйича асосий чора сифатида вакциналарни сақлаш ва қўллаш бўйича санитария-гигиена чораларига риоя қилиш ҳисобланган. Сўровномадан ўтказилган тиббиёт ходимларининг фақатгина 1/3 қисми болани эмлашга профессионал даражада тайёрлаш профилактик эмлаш хавфсизлигини оширишнинг ажралмас бўғини эканлигини қайд этган.

2010 йилда ўтказилган «Ўзбекистонни иммунизациялаш миллий дастурини баҳолаш» натижасида асосий кучли ва заиф томонлар, эмлаш хизматлари сифатини камайтирувчи таҳдидлар ҳамда иммунизация тизимини такомиллаштиришнинг имкониятлари белгилаб берилди.

2014 йилда муҳим сана – Ўзбекистон Республикаси иммунизациялаш миллий дастури қабул қилинганлигининг 20 йиллиги муносабати билан «Иммунизациялаш миллий дастури қийинчиликлари, муаммолар, уларни ҳал этиш бўйича қабул қилинган чоралар ва ушбу дастурнинг келгуси истиқболлари» босқичма босқич баҳоланди, бу баҳолаш ишлари республика миқёсида эмлаш ишлари салбий оқибатлари ҳақидаги маълумотлар таҳлилинини ўтказиш ва уларни қайд этишдаги ижобий силжишларни, тиббиёт ходимларининг иммунизация салбий оқибатлари ҳақидаги билимларининг яхшиланганлигини кўрсатди. Бироқ янги вакциналарни татбиқ этиш билан боғлиқ ҳолда келгусида иммунизация салбий оқибатларининг ривожланиши мавжуд адвокация ва коммуникация тизимини янада кучайтиришни талаб этади.

Шу тариқа эмлаш ишлари иммунизациялаш миллий дастурини амалга оширишнинг асосий иштирокчилари томонидан педиатрия соҳасини тиббийлаштириш натижалари бўйича ижобий баҳоланади. Иммунизациялашдан кейин патологияли салбий оқибатлар (вакцинацияга ўта юқори даражадаги ва паст даражадаги жавоб реакциялар) хатар гуруҳига кирувчи болалар контингентини эмлашда индивидуал кўрсатмаларга асосланган регламентация хатар ва фойда мутаносиблигини мақбуллаштириш чораси ҳисобланади.

ХУЛОСА

1. Саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларда (марказий нерв тизимининг перинатал шикастланиши, аллергия касалликлар, туғилишида кам вазнга эга бўлган ҳамда бактериал инфекцияларнинг оғир шаклини бошдан кечирган) эмлаш жараёнининг натижалари ҳамда иммунизациянинг салбий оқибатларининг таъсир кўрсатмаганлик даражасининг учраш тезлигини хавфи ва нисбий имкониятининг юқорилиги (OR ва RR) белгилаб берувчи беморга боғлиқ бўлган асосий омилларсабаб бўлади.

2. Саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларда АКДС+ВГВ+ХИБ ва КПК вакциналариммунизациядан кейинги салбий оқибатлар таркибида 33,2% эмлашдан кейинги чин реакциялар, 16,4% эмлашдан кейинги асоратлар, 18,6% эмлаш ишларини ўтказиш давомида интеркуррент касалликларнинг тўпланиши, 22,3% асосий касалликларнинг зўрайиши кўринишидаги юқори даражадаги иммун жавоб учрайди.

3. Сероконверсиянинг марказий нерв тизимини перинатал шикастланиши патологиясига эга бўлган 75,7% болада кўкйўталга ва 47,1% болада бўғмага қарши, туғилишида кам вазнга эга бўлган 76,4% болада кўкйўталга ва 51,8% болада бўғмага қарши, оғир бактериал инфекцияни бошдан кечирган 52,1% болада бўғмага қарши ҳамда аллергия касалликлар билан оғриган 31,3% болада қизамиққа қарши салбий кўрсаткичлар кўрсатади.

4. Марказий нерв тизимини перинатал шикастланиши, аллергия касалликлар, туғилишида кам вазнга эга бўлган ҳамда бактериал инфекцияларнинг оғир шаклини бошдан кечирган болаларнинг маълум бир қисмида эмлаш ишларининг самарасизлиги асосида иммунитет тизими ва тизим ичи назоратининг дискоординацияли бузилишлари натижасида юзага келган инфекцияга қарши ҳимоянинг бузилиш синдромининг асосини ташкил қилади.

5. Саломатлигида ўзгаришлар бўлган болаларда бошқарилувчи инфекцияларга қарши эмлаш ишларининг самарасизлиги кўрсаткичлари иммунитет тизимининг бошланғич ўлчамлари билан ўзаро боғлиқ ҳамда у ҳужайравий ва гуморал бўғим кўрсаткичлари бўйича иммун бузилишларнинг 2–3-даражаси билан тавсифланади.

6. Иммун тизими бузилишлари формуласини аниқлаш орқали иммун бузилишлар даражасини, боланинг умумий аҳволини баҳолаш орқали ташхислаш қиймати коэффицентини аниқлаш хатар гуруҳига кирувчи болаларда эмлаш самарадорлиги ва хавфсизлигини башоратлашнинг энг кўп маълумот берувчи усули ҳисобланади.

7. Аллергия касалликлари бўлган болаларда профилактик эмлашлар жараёнида текширилатган беморларнинг 53,3 фоизида қизамиққа қарши вакцина билан ва 43,3 фоизида пентавалент вакцина билан (CD45 экспрессияси даражасида *in vitro* тест-тизимида аниқ антигенларга нисбатан) сенсibiliзация даражаси кўрсаткичининг ошиши кузатилади.

8. Болаларни эмлаш хизматини кўрсатувчи ходимлар томонидан хатар гуруҳини иммунизациялаш, салбий оқибатларни тўғри баҳолай олиш,

иммунизациялаш самарадорлигини ошириш ва ёрдам кўрсатиш чоралари бўйича билим ва кўникмаларнинг етишмаслиги билан боғлиқ ҳолда аниқланган муаммолар эмлаш хизматидан фойдаланувчиларнинг эмлашга нисбатан салбий муносабатлари шаклланишига сабаб бўлади ва келгусида иммунизация тизимини такомиллаштириш чораларини кўриш зарурлигини кўрсатади.

9. Аҳоли қатлами даражасида иммунизациялашга нисбатан уни қабул қилувчилар ва хизмат кўрсатиш вакиллари орасида салбий муносабат шаклланишида асосий роль ўйновчи иммунизациядан кейинги салбий оқибатлар хавфи (эмлашдан кейинги асоратлар ва реакциялар) асосий салбий саломатлик ҳолатлари бўлган хатар гуруҳида эмлаш самарасизлигининг умумий хатар кўрсаткичларидан сезиларли даражада пасайиши кузатилади.

10. Эмлашдан олдин хатар гуруҳига кирувчи болалардатавсия этилган индивидуаллаштириш усуллари кўллаш билан саломатлигида бузилишлар бўлган болаларни эмлашга тайёрлаш чора-тадбирларини ўтказишкўкйўтал, бўғма, қоқшол, қизамиққа қарши эмлаш самарадорлигини оширади ҳамда эмлашдан кейинги даврда юзага келиши мумкин бўлган салбий ҳолатлар сонининг камайишига олиб келади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017. Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ПЕДИАТРИИ**

МУЛЛАЕВА ЛОЛА ДЖАВЛАНОВНА

**ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ
С НЕАДЕКВАТНЫМ ИММУННЫМ ОТВЕТОМ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.1.DSc/Tib64

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии.

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

Научный консультант:

Махмудова Дильбар Иноятовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович
доктор медицинских наук, профессор

Бобомуратов Турдикул Акрамович
доктор медицинских наук, профессор

Исмаилова Адолат Абдурахимовна
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

**Московская медицинская академия
им.Сеченова (Россия)**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте по адресу: 100140, г.Ташкент, ул. Богишамол, 223. (Тел./факс: (+99871) 262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирован за №__), по адресу: 100140, г.Ташкент, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 год.
(Реестр протокола рассылки № __ от _____ 2018 года)

А. В. Алимов

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

Э. А. Шамансурова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.И. Ахмедова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация Докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным ВОЗ, благодаря развернутым по всему миру программам вакцинации, ежегодно удается сохранить 6 млн детских жизней, 750 тысяч детей не становятся инвалидами. Вакцинация ежегодно дарит человечеству 400 млн дополнительных лет жизни¹. Основным требованием по предотвращению эпидемий управляемых инфекций является 95 процентный охват иммунизацией детского контингента в декретированные сроки, то есть в период раннего детства. Однако, из-за наличия контингента с довольно обширным перечнем фоновых состояний и заболеваний, своевременно в календарные сроки профилактических прививок вакцинируют лишь от 2 до 28% детей.² Развивающиеся с определенной частотой в масштабах популяции нежелательные реакции на вакцинацию (на АКДС вакцину – поствакцинальные реакции - 40%, поствакцинальные осложнения 1–2%) продолжают вызывать негативный эмоционально-психологический всплеск среди населения.³

Можно утверждать, что на мировом уровне задачей, ожидающей своего решения, является обеспечение своевременной и безопасной вакцинации детей, что позволяет поддерживать высокую степень иммунизации. Это играет решающую роль в работе по снижению заболеваемости и элиминации управляемых инфекций среди детей раннего возраста⁴. Однако до настоящего времени не сложилось единых подходов к иммунизации детей с проблемами в состоянии здоровья, которые имеют риск развития чрезмерного или недостаточного иммунного ответа на вакцинацию. Этим определяется потребность в продолжении исследований по изучению клинических, иммунологических, серологических и социологических современных аспектов вакцинации у детей; разработке дифференцированных подходов по улучшению адекватного иммунного ответа на вакцинацию у детей с нарушениями в состоянии здоровья.

В Республике реализованы широкомасштабные программные мероприятия по ранней диагностике и снижению осложнений инфекционных заболеваний среди детского населения, внедрена эффективная модель системы здравоохранения. Особенно важным, наряду с этим, является повышение степени безопасности влияния факторов окружающей среды на подрастающий

¹WorldHealthOrganization. Geneva:2012.- Глобальный план действий в отношении вакцин http://www.who.int/immunization/position_papers/ru/

²Костинов М.П с соавт. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья Москва, 4МПресс, 2013.-432 с.

³World Health Organization. Adverse events following immunization: causality assessment. Geneva, 2008. [t/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf)

⁴Даминов Т. О., Муминова М. Т. Влияние кратности вакцинации на состояние специфического иммунитета у детей, привитых против ВГВ // Инфекционные болезни: проблемы и пути их решения : науч.-практич. конф. - Ташкент, 2011. - С. 50-51

организм ребенка. Согласно Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годы, для дальнейшего улучшения оказания медицинской помощи населению поставлены важные задачи, направленные на «укрепление здоровья семьи, защиту матери и ребенка, оказание высококвалифицированной технологической медицинской помощи матери и ребенку, внедрение комплексных мер по снижению младенческой и детской смертности»¹. На основании этого необходимо поднять на новый уровень степень оказания медицинской помощи, изучить проблемы, связанные с вакцинацией, совершенствовать методы, основанные на индивидуальном подходе к вакцинации.

Данное диссертационное исследование направлено на реализацию задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан №ПП–2650 от 20 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016–2020 годы», №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий Республики Узбекистан» и №ПП 3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы».

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.² Научно-исследовательские работы, направленные на повышение эффективности и безопасности вакцинации, проводились в ведущих медицинских центрах мира, в частности: Национальном Центре Иммунизации и Респираторных заболеваний (NCIRD) (США, штат Атланта), VAXINFECTIO – Vaccine & Infectious Disease institute University of Antwerp (Бельгия), London School of Hygiene and Tropical Medicine (Великобритания), High Council for Public Health (HCSP) (Франция), National Center of Infectious and Parasitic Diseases (Болгария), Европейском центре профилактики и контроля заболеваний (Швеция), Международном детском центре (Турция), Научном центре здоровья детей РАМН (Российская Федерация), Республиканском специализированном научно-исследовательском медицинском центре педиатрии (РСНПМЦП) и Научно-исследовательском институте вирусологии (НИИ вирусологии) Республики Узбекистан.

Значимые научные результаты были получены по повышению эффективности и безопасности вакцинации у детей в мире, в том числе: обосновано снижение эффективности иммунитета на бесклеточную АКДС

¹2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Харакатлар стратегияси.

²<https://www.bioportfolio.com/>;

<http://www.link.springer.com/>;

<https://www.researchgate.net/>;

<http://www.https://ecdc.europa.eu/en/>; <http://www.nczd.ru>.

вакцину, реактивность цельноклеточной АКДС вакцины (Национальный Центр Иммунизации и Респираторных заболеваний (NCIRD) (США, штат Атланта); доказана безопасность иммунизации детей с нетяжелыми острыми заболеваниями (VAXINFECTIO – Vaccine & Infectious Disease Institute University of Antwerp (Бельгия); обоснованы подходы к вакцинации против коклюша, гриппа, пневмококковой инфекции, Hib инфекции детей с отклонениями в состоянии здоровья (Научный центр здоровья детей РАМН (Российская Федерация); эпидемиологически обосновано введение вакцинации против ротавирусной инфекции в национальный календарь профилактических прививок (Научно-исследовательский институт вирусологии Республики Узбекистан).

В настоящее время в мире продолжаются исследования по приоритетным направлениям в области охраны здоровья детей, в том числе: по исследованию закономерности формирования поствакцинального иммунитета к управляемым инфекциям и развития неблагоприятных последствий после иммунизации у детей с проблемами в состоянии здоровья; исследованию возрастных и индивидуальных особенностей иммунного ответа на вакцинальные антигены; комплексному изучению клинических, иммунологических, серологических и современных социологических аспектов вакцинации у детей с нарушениями в состоянии здоровья; разработке подходов по повышению эффективности иммунного ответа и безопасности вакцинации у детей с неадекватным (чрезмерным и недостаточным) иммунным ответом

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в различных странах мира, и достигнутые успехи, многие аспекты вакцинопрофилактики детей с проблемами в состоянии здоровья еще не нашли своего решения. Широкий диапазон факторов, оказывающих влияние на результаты вакцинации, обуславливает отсутствие единого подхода к проведению профилактических прививок у данной категории детей (Гайворонская А.Г. с соавт., 2011; Каплина С.П., 2012; Таточенко В.К. с соавт., 2014). Существует противоречие в оценке категорий риска и пользы вакцинации в эпидемиологическом аспекте с одной стороны и с точки зрения педиатров и врачей общей практики, как представителей услуг иммунизации, с другой (Галицкая М.Г., 2010; Ермоленко М.В., 2014). Немаловажным является несоответствие между гипертрофированным восприятием со стороны общественности и медицинских работников поствакцинальных реакций и осложнений с одной стороны и малочисленных данных о детях с низким уровнем иммунного ответа на вакцинацию с другой (Онищенко Г.Г., 2010; Брико Н.И., 2012).

Отечественными авторами внесен значительный вклад в изучение состояния поствакцинального иммунитета к управляемым инфекциям, частоты осложнений и летальных исходов после иммунизации (Аскарова Д.А., 2001; Ибадова Г.А., 2011; Даминова М.Н., 2014). Состояние иммунной системы ребенка перед профилактическими прививками является определяющим

для характера течения вакцинального процесса. Изучение исходных иммунологических механизмов перед вакцинацией даёт возможность выявить закономерности формирования поствакцинального иммунитета к управляемым инфекциям и развития патологических состояний после иммунизации, разработать индивидуальные подходы к иммунопрофилактике детей.

В современной литературе отсутствует единое мнение об эффективности и безопасности вакцинации детей с нарушениями в состоянии здоровья, не достаточно разработаны методические подходы по коррекции иммунного статуса (Харит С.М., 2007; Заплатникова А.Л. с соавт., 2013).

Все это определяет необходимость целенаправленного изучения особенностей вакцинального периода, эффективности и безопасности иммунного ответа на профилактические прививки у детей с нарушениями в состоянии здоровья, с усовершенствованием методических подходов к иммунопрофилактике у детей контингентов риска по неадекватному ответу на вакцинацию.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии №51 К11–51 «Разработка концепции и организационные меры по совершенствованию вакцинопрофилактики у детей с неадекватным иммунным ответом».

Цель исследования – разработка подходов к вакцинопрофилактике у детей с нарушениями в состоянии здоровья на основании изучения формирования иммунного ответа на профилактические прививки и определения соотношения риска и пользы иммунизации.

Задачи исследования:

исследовать клинико-иммунологические особенности вакцинального периода у детей с нарушениями в состоянии здоровья;

проанализировать пациент-зависимые факторы, влияющие на эффективность иммунного ответа на вакцинацию у детей;

выявить частоту и характер неадекватного иммунного ответа (низкого и чрезмерного) на вакцинацию у детей с нарушениями в состоянии здоровья;

разработать критерии прогнозирования риска чрезмерных реакций и неэффективности вакцинации на профилактические прививки у детей с неадекватным иммунным ответом;

изучить проблемы, связанные с вакцинацией, с позиций основных участников процесса;

усовершенствовать методические подходы по индивидуализации иммунопрофилактики детей контингентов риска по неадекватному ответу на вакцинацию.

Объектом исследования явились 220 детей с неблагоприятными последствиями после иммунизации (НППИ) и 365 детей с нарушениями в состоянии здоровья; 102 матери детей подлежащих вакцинации и 104 медицинские работники, участвующие в процессе вакцинирования.

Предмет исследований периферическая кровь и сыворотка крови для определения показателей иммунного статуса, титров антител к коклюшу, дифтерии, столбняку и кори, а также специально разработанные анкеты.

Методы исследования. Общеклинические, серологические, иммунологические, социологические и статистические методы.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

доказана диагностическая ценность определения динамики уровня экспрессии общелейкоцитарного антигена CD45 с АКДС+ВГВ+ХИБ и КПК вакцинами *in vitro* у детей с аллергическими заболеваниями;

определены основные пациент-зависимые факторы у детей с проблемами в состоянии здоровья, определяющие недостаточный или чрезмерный ответ организма ребенка на вакцинальный процесс;

у детей с нарушениями в состоянии здоровья, выявлена зависимость эффективности иммунного ответа на вакцинацию от исходного состояния иммунореактивности (степени иммунных нарушений), расцениваемых как проявление синдрома инфекционной недостаточности;

определены клинико-иммунологические критерии эффективности и безопасности вакцинации детей с нарушениями в состоянии здоровья, являющиеся обоснованием к дифференцированному подходу к проведению вакцинации;

усовершенствованы подходы к вакцинации детей с нарушениями в состоянии здоровья, основанные на индивидуальном подходе, с учетом тяжести фоновой патологии, длительности периода ремиссии, сроков вакцинации;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

для практической педиатрии предложены прогностические критерии риска неадекватного иммунного ответа на вакцинацию у детей с нарушениями в состоянии здоровья;

усовершенствованы методы прогноза побочных реакций на вакцинацию у детей с аллергическими заболеваниями;

усовершенствована тактика вакцинации детей с нарушениями в состоянии здоровья, основанная на индивидуальном подходе;

предложен алгоритм расследования неблагоприятных последствий после иммунизации (НППИ) у детей.

Достоверность результатов исследования обоснована правильностью теоретических подходов и методов, проведенных исследований, достаточным количеством пациентов, применением клинических, серологических, иммунологических, социологических и статистических методов исследования, обработанностью всех цифровых данных с

использованием современных компьютерных технологий, а также, сравнением результатов исследования с показателями зарубежных и отечественных исследований. Использование статистических методов обеспечило достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что получены научные результаты по определению динамики уровня экспрессии общелейкоцитарного антигена CD45 в тест-системе с АКДС+ВГВ+ХИБ и КПК вакцинами рекомендуется как информативный метод прогнозирования побочных реакций на вакцинацию к управляемым инфекциям у детей с аллергическими заболеваниями, что имеет решающее значение в тактике индивидуальной подготовки к проведению профилактических прививок.

Практическая значимость исследования заключается в том, что усовершенствованные индивидуализированные методические подходы к вакцинации детей с нарушениями в состоянии здоровья позволят снизить риск развития незащитных титров антител против управляемых инфекций и патологических состояний в поствакцинальном периоде. Разработанный алгоритм расследования неблагоприятных последствий после иммунизации (НППИ) у детей позволит выяснить истинные причины, критерии оценки и разработать рекомендации по мере их помощи и профилактике.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов диссертационного исследования об особенностях течения вакцинального периода, факторов риска чрезмерных реакций и низкого иммунного ответа, состояния исходной иммунной реактивности перед вакцинацией, обоснования риска и пользы иммунизации у детей с нарушением здоровья оформлены и внедрены в практическое здравоохранение:

методические рекомендации «Вакцинопрофилактика особых групп детей», которые утверждены (письмо МЗ РУз №8ш/70 от 5 мая 2011 года). Данные методические рекомендации способствовали усовершенствованию подходов, в плане подготовки к вакцинации против регулируемых инфекций детей с нарушениями в состоянии здоровья;

методические рекомендации «Поствакцинальные реакции и осложнения (классификация, клиника, диагностика), которые утверждены (письмо МЗ РУз №8ш/272 от 12 ноября 2014 года) являются методической основой для выяснения причин развития патологических состояний в связи с введенной вакциной, что позволило усилить позитивное отношение общества к иммунизации;

методические рекомендации «Принципы диспансеризации детей перенесших поствакцинальные осложнения», которые утверждены (письмо МЗ РУз 8си/85 от 25 марта 2012 года) и рекомендованы для проведения реабилитационной терапии ребенку, перенесшему поствакцинальное осложнение

Полученные данные использованы при разработке приказа МЗ РУз №36 от 27.01.2015г. «Об организации и проведении иммунопрофилактики

регулируемых инфекционных заболеваний» и внедрены в практику работы консультативной поликлиники РСНПМЦПедиатрии МЗ РУз, Городской детской поликлиники №4 г.Нукус и Детской поликлиники Фарышского района Джизакской области (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 29.01.2018г., №8н-з/11). Внедрение результатов исследования позволило усовершенствовать тактику вакцинации детей с нарушениями в состоянии здоровья, улучшить качество жизни пациента, способствовало снижению частоты поствакцинальных реакций и осложнений, с сокращением сроков пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии на 1,5 койка/дней. Внедренные результаты широко применяются врачами первичного звена для проведения вакцинации детям с нарушениями в состоянии здоровья.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 3 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 44 научных работ, из них 26 журнальных статей, в том числе 21 в республиканских и 5 в зарубежных журналах. В рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций журналах опубликовано 21 статьи. Изданы 4 методических рекомендаций, получены и зарегистрированы 2 программных продукта для ЭВМ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав собственных исследований, заключения и выводов, изложенных на 178 страницах текста, иллюстрированных 46 таблицами и 22 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы, обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации, цель и задачи, предмет и объект исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, представлена научная новизна и практические результаты, раскрыты практическая и теоретическая значимость полученных результатов исследования, приведены сведения о внедрении, апробации работы, опубликованности результатов, структуре и объеме диссертации.

В первой главе диссертации «**Теоретические и прикладные основы вакцинопрофилактики детей с нарушениями в состоянии здоровья**» представлен обзор литературы, состоящий из четырех подглав: в первой подробно описаны теоретические основы закономерностей иммунного ответа на вакцинацию у детей в свете представлений о возрастной реактивности; во второй освещены современные представления о спектре факторов,

оказывающих влияние на результаты вакцинации у детей; третья посвящена клинико-иммунологическим особенностям поствакцинального иммунного ответа у детей с нарушениями в состоянии здоровья; четвертая – роли неадекватного ответа на вакцинацию у детей в оценке риска и пользы иммунизации против регулируемых инфекций.

Во второй главе диссертации **«Совершенствование методов исследования в процессе вакцинирования у детей с нарушениями в состоянии здоровья»** изложены материал и методы исследования: клинические, серологические, иммунологические, социологические, а так же статистические методы.

В соответствии с целями и задачами работы на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (РСНПМЦП МЗРУз) проведено исследование 585 детей с нарушениями в состоянии здоровья в возрасте от 2-х месяцев до 7 лет, иммунизированных против коклюша, дифтерии, столбняка, кори, эпидемического паротита и краснухи согласно национальному календарю профилактических прививок (СанПиН Республики Узбекистан). Из них: 220 детей с неблагоприятными последствиями после иммунизации (НППИ); 72 ребенка с перинатальным поражением ЦНС; 64 ребенка с аллергическими заболеваниями; 144 детей перенесших сепсис; 85 детей с малым весом при рождении, а так же 30 здоровых детей (иммунологические исследования) и 45 здоровых детей (серологические исследования).

В работе проведен социологический опрос 270 участников процесса вакцинации, из которых 102 матери детей, подлежащих вакцинации, 104 медицинских работника (врачи и медицинские сестры), участвующих в процессе вакцинирования, 64 участника фокус-групп (матери детей, подлежащих вакцинации, медицинский персонал, представители средств массовой информации).

В работе проводились следующие методы исследования:

–общеклинические: изучение анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр, общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, инструментальные исследования;

– серологические: определение уровня антител к управляемым инфекциям в сыворотке крови с помощью реакции пассивной гемагглютинации с дифтерийным, столбнячным, коклюшным и коревым диагностикумами;

– иммунологические: определение показателей клеточного звена иммунитета проводили с помощью моноклональных антител производства НПО «Медбиоспектр» (Российская Федерация, Москва) методом непрямого розеткообразования в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными Институтом иммунологии МЗ Российской Федерации и Республиканским специализированным научно-практическим медицинским центром иммунологии и аллергологии МЗ РУз (1992, 2004). Определение

иммунорегулирующих субпопуляций Т-лимфоцитов в крови: CD₃ – общий пул лимфоцитов, CD₄– Т-хелперы, цитотоксические CD₈– Т-супрессоры, CD₁₆–естественные киллеры, В-лимфоциты (CD₁₉) осуществляли согласно методическим рекомендациям М. В. Залялиевой (2004). Иммуноглобулины А, М, G и Е класса определяли методом ИФА в сыворотке крови. Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) определяли в тесте с латексом. Использован иммунологический метод определения динамики уровня экспрессии общелейкоцитарного антигена CD45- в специфическом тесте с вакцинами *in vitro* у детей с аллергическими заболеваниями;

– социологические: метод анкетирования по специально разработанным и предварительно апробированным анкетам, а также метод интервью для оценки навыков по проведению вакцинации и консультированию родителей.

Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере Pentium – IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel – 2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использованы современные математические методы статистической обработки данных клинических исследований – «случай-контроль» с оценкой относительного шанса (OR) и относительного риска (RR) последствий вакцинации по результатам сопоставления широкого перечня анте- интра- и постнатальных факторов. Для более детальной оценки иммунных нарушений применялись методы, предложенные А.М.Земсковым (2008 г.): вычисление степени иммунологических расстройств; вычисление коэффициента диагностической ценности по формуле А.Д.Горелика и В.А.Скрипкина (1974); расчет формулы расстройств иммунной системы (ФРИС).

Третья глава диссертации **«Особенности течения вакцинального процесса у детей с нарушениями в состоянии здоровья»** посвящена описанию особенностей течения периода вакцинации у детей с нарушениями состояния здоровья. Оценка эффективности иммунного ответа на вакцинацию по данным отдела иммунопрофилактики Республиканская санитарно-эпидемиологическая служба Республики Узбекистан (СЭСРУз) за последние 5 лет свидетельствует о стабильном благополучии в состоянии коллективного иммунитета среди привитых детей. Данная оценка осуществляется путем определения только частоты серонегативных результатов, но не отражает частоту низких титров антител, которая среди детей с проблемами в состоянии здоровья нуждается в оценке, так как такой иммунитет быстро теряется и создает угрозу для состояния коллективного иммунитета.

С целью выявления рисков состояний по поствакцинальным реакциям и осложнениям ретроспективно была изучена медицинская документация (истории болезни, амбулаторные карты) детей, обратившихся по поводу патологических состояний в Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии МЗРУз после проведения профилактических прививок за последние 15 лет.

Общее количество обращений по поводу состояний, которые родители и медицинские работники первичного звена связывали с предшествовавшей вакцинацией, составило 1432, из них в последующем путем экспертного анализа было выделено 220 (15,4%) случаев, причиной патологических состояний при которых действительно являлась вакцинация. Согласно проведенному анализу истинные поствакцинальные осложнения (ПВО) и поствакцинальные реакции (ПВР) в результате иммунизации выявлялись в 109 (49,5%) случаях. В остальных 111 случаях вакцинация сыграла роль провоцирующего фактора в обострении основных заболеваний и совпадала по времени с наложением интеркуррентных заболеваний. Сочетанные состояния, то есть сочетание поствакцинальных реакций и обострения фоновых заболеваний наблюдалось у 21 ребенка (9,6%). Исследование частоты патологических состояний, развившихся после введения отдельных видов вакцин, показало, что общее количество реакций отмечались чаще на АКДС, КПК и после введения пентавалентной (АКДС+ВГВ+ХИБ) вакцины.

В структуре рискованных состояний по поствакцинальным реакциям и осложнениям преобладали дети с перинатальным поражением ЦНС (41,1% и 44,5%), с аллергическими заболеваниями (31,5% и 25,0%), после перенесенных тяжелых форм бактериальных инфекций (8,3% и 9,6%) (табл. 1).

Таблица 1.

Структура рискованных состояний по ПВР и ПВО

Показатели	ПВР (n=73)		ПВО (n=36)	
	абс.	%	абс.	%
ППЦНС	30	41,1	16	44,5
Аллергические заболевания	23	31,5	9	25,0
Состояние после тяжелых форм бактериальных инфекций	7	9,6	3	8,3
Наличие в окружении вакцинируемого инфекционного больного	13	17,8	5	13,9
Программные ошибки	–	–	3	8,3

Клиническое течение поствакцинального периода у детей с перинатальным поражением ЦНС (92 из 220) характеризовалось высокой частотой и высоким относительным шансом и риском развития общих поствакцинальных реакций (высокая температура OR=4,0 и RR=1,75), общих поствакцинальных осложнений: токсических – интоксикация, температура выше 38,5°C и др. (OR=2,86 и RR=2,8); судорожного синдрома (OR=7,29 и RR=7,7); пронзительного (мозгового) крика (OR=4,28 и RR=4,57), обострений основного заболевания – ППЦНС (OR=2,03 и RR=1,91) и

сочетанных НППИ (OR=3,5 и RR=1,87).

Риск развития данных неблагоприятных последствий после иммунизации был выше при наличии ряда анте-интранатальных: гипоксия плода (OR 9,98 и RR 2,95); патология в родах (OR 6,1 и RR 2,78); ОРИ во время беременности (OR 4,39 и RR 1,76) и др. а также постнатальных факторов, наиболее значимые из них: вакцинация детей с ППЦНС АКДС вакциной до 6 месяцев (OR 9,48 и RR 2,74); среднетяжелая и тяжелая степень перинатального поражения ЦНС (OR 3,06 и RR 2,34) у данной категории детей.

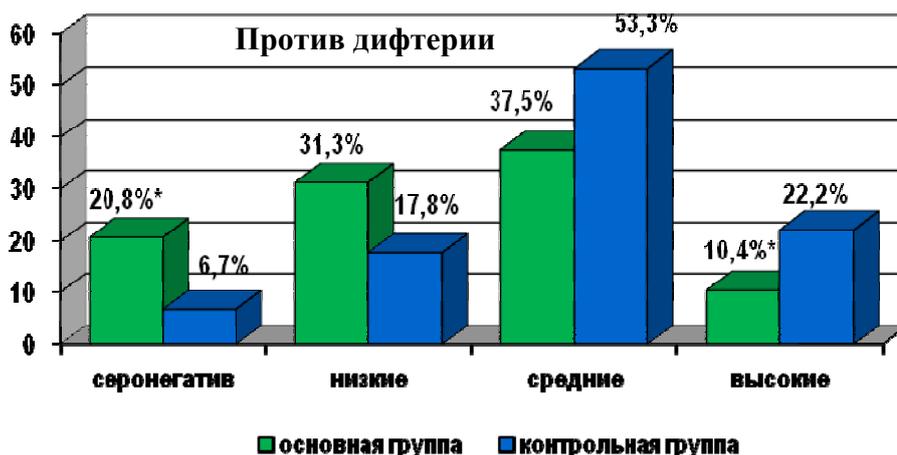
Состояние поствакцинального иммунитета у детей с ППЦНС показало высокую частоту серонегативных результатов (17,1%) и низких титров антител (30%) к дифтерии и коклюшу (25,7% и 50,0% соответственно), то есть наблюдалась низкая частота выработки защитных титров антител против данных управляемых инфекций. На примере коклюша у данной группы детей относительный шанс и риск выработки незащитных титров антител был повышен при наличии ряда факторов анте-интранатального периода – патологии в родах (OR=16,4 и RR=2,96), прием медикаментов во время беременности (OR=6,25 и RR=3,88), анемия (OR=4,88 и RR=2,06), ОРИ во время беременности (OR=3,62 и RR=2,24) и др., а также постнатального периода – среднетяжелая и тяжелая степень заболевания (OR=5,71 и RR=2,7), вакцинация в возрасте младше 6 месяцев (OR=24,0 и RR=3,09) и др.

Из 220 детей с неблагоприятными последствиями после иммунизации 79 были с аллергическими заболеваниями (аллергия пищевая, аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит), клиническое течение вакцинального периода которых характеризовалось рядом признаков. Из общих поствакцинальных реакций наиболее часто у данной категории детей наблюдались полиморфная сыпь и зуд кожных покровов (17,7%). Относительный шанс и риск развития данного симптома в 7,38 и 6,32 раз был выше, чем в контрольной группе. Относительный шанс и риск местных поствакцинальных осложнений повышался в 8,57 и 10,7 раз соответственно. Из общих поствакцинальных осложнений у детей с аллергическими заболеваниями достоверно чаще наблюдались анафилактикоидная реакция (отек Квинке, крапивница и т.д.) – OR повышался в 6,70 и RR в 8,40 раз. Относительный шанс и риск наложения интеркуррентных заболеваний у детей основной группы повышался в 2,55 и 2,0 раз соответственно. Развитие неблагоприятных последствий после иммунизации у детей с аллергическими заболеваниями определялось сочетанием материнских факторов со среднетяжелыми и тяжелыми формами аллергического заболевания у ребенка – OR 9,3 и RR 2,93.

У данной категории детей наблюдались достоверно низкие по сравнению с контролем показатели выработки защитных титров антител против кори – 31,3%. Среднегеометрическое соотношение титров антител к кори составила у детей с аллергическими заболеваниями $1:23 \pm 0,8$, что достоверно ниже по сравнению со здоровыми детьми ($1:97 \pm 1,2$). Из

многочисленных факторов риска наибольшее значение на показатели сероконверсии оказывали постнатальные факторы, то есть инициальные факторы пациента – белково-энергетическая недостаточность (OR и RR выше в 23,1 и 17,5 раз), заболевания кожи и слизистых оболочек (OR и RR выше в 10,2 и 3,34 раз), экссудативно-катаральный диатез (OR и RR выше в 5,8 и 4,4 раз), вакцинация в ранние сроки после заболевания (OR и RR выше в 4,4 и 2,2 раз).

Транзиторное иммунодефицитное состояние довольно часто встречающееся в раннем возрасте в сочетании с наслоением тяжелых бактериальных инфекций является одним из факторов, определяющих результаты последующей вакцинации. Данный вопрос рассмотрен на примере сепсиса. Септический процесс сопровождался последствиями в виде синдрома нарушения противоинфекционной защиты, подтверждающийся низкими показателями сероконверсии в ответ на вакцинацию. Так против дифтерии частота серонегативных результатов и низких титров антителообразования у детей перенесших сепсис составила 1,1% (рис.1).



Примечание: *- достоверные различия между основной и контрольной группами (P<0,05)

Рис.1 Поствакцинальный иммунитет к дифтерии и столбняку у детей, перенесших сепсис.

При этом частота ПВО/ПВР существенно не отличалась от здоровых детей. Среднегеометрическая титров антител к дифтерийному анатоксину была $1:50,7 \pm 1,7$ в основной и $1:153,7 \pm 13,7$ в группе здоровых детей ($P < 0,01$). Наиболее значимыми факторами риска, способствующими низким и отрицательным результатам сероконверсии при вакцинации против дифтерии, являлись факторы анте-интранатального периода: патология в родах – $OR=7,2$ и $RR=2,6$; прием медикаментов во время беременности – $OR=4,8$ и $RR=2,2$ и др.; и постнатального периода: белково-энергетическая недостаточность ($OR=0,47$ и $RR=9,5$), нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта ($OR=7,3$ и $RR=2,43$) и др.

Поздно стартовые дети, в частности дети с малым весом при рождении (недоношенные и дети с задержкой внутриутробного развития - ЗВУР) также имеют высокий риск низкого уровня иммунного ответа на вакцинацию при стандартных подходах, основанных на факторе возраста и связанных с комплексом пациент-зависимых факторов.

Исследование поствакцинального статуса у детей с малым весом при рождении показал достоверно низкую напряженность антитоксического иммунитета к коклюшу в 76,0%, дифтерии в 52,0% и столбняку в 45,6% случаев. Среднегеометрические титры при этом были равны 1:20,6, 1:45,8 и 1:78,4 соответственно. Осложненное течение анте-интранатального (токсикозы, прием медикаментов во время беременности и др.) и постнатального (анемия, отставание в психомоторном развитии и др.) периодов повышала относительный шанс и риск выработки низких титров антител против данных регулируемых инфекций.

Следовательно, обследование детей с вышеуказанными нарушениями в состоянии здоровья в процессе вакцинации выявило высокую частоту неадекватного иммунного ответа (низкого и чрезмерного). Рисковыми состояниями у детей по развитию НППИ являлись перинатальное поражение ЦНС и аллергические заболевания. Низкий уровень сероконверсии к управляемым инфекциям выявлен у детей с перинатальным поражением ЦНС, детей с аллергическими заболеваниями, перенесшими сепсис и у детей с малым весом при рождении.

Четвертая глава диссертации «Состояние иммунной системы у детей с наиболее частыми патологическими состояниями и заболеваниями в период вакцинального процесса» посвящена характеристике состояния клеточного и гуморального звена иммунитета у детей с нарушениями в состоянии здоровья. Иммунологическое обследование детей с перинатальным поражением ЦНС до вакцинации выявило вторичный иммунодефицит – дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета, фагоцитоза и дисиммуноглобулинемии, которые были особенно выражены в первом полугодии жизни, зависели от степени тяжести ППЦНС.

Выявленный дисбаланс клеточного и гуморального звена иммунитета находился на уровне 2-3-й степени иммунных расстройств (СИР) Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов второй степени у 35% детей, ФАН – в 35% случаях, CD8-Т-супрессоры – в 76,3%. У детей с ППЦНС в гуморальном

звене отмечалась иммунная недостаточность IgM в 70% (2-я степень ИИ). Стимуляция уровня CD4-Т-хелперы в пределах 3-й степени отмечалась у 52,5% и 2-й степени у 28,8% детей с ППЦНС (рис.2).

Расчет коэффициента диагностической ценности позволил выявить основные показатели степени иммунных нарушений у детей основной группы: $CD8^2 + \Phi AN^2 - CD4^3 - IgM^2 - Tл^2 - Вл^2 - CD16^2 + Лимф^2 - IgG^2 - Лейк^2 + IgA^2$. На основании полученных данных определена формула расстройств иммунной системы (ФРИС): $CD8^2 + \Phi AN^2 - CD4^3$. Дисбаланс характеризовался снижением ФАН 2-й степени, супрессией уровня CD8 в пределах второй степени и стимуляцией CD4 на уровне 3-й степени.

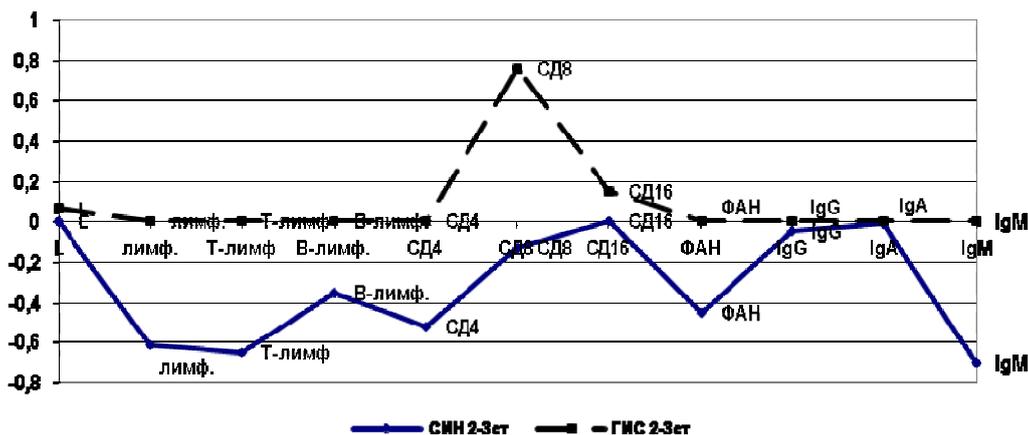


Рис. 2. Показатели иммунного статуса у детей с ППЦНС перед вакцинацией по итогам частотного анализа.

У детей с перинатальным поражением ЦНС корреляционный анализ степени иммунных расстройств и уровня сероконверсии выявил взаимосвязь между большинством показателей. Обнаружена достоверная прямая взаимосвязь между показателями титров незащищающих от дифтерии и степенью иммунных расстройств 2-й и 3-й степени.

У детей с аллергическими заболеваниями перед проведением профилактических прививок наблюдалась дискоординация иммунной системы по клеточным и гуморальным показателям в пределах 2-й степени иммунных расстройств: супрессия Т-лимфоцитов – у 63,6%, Т-хелперов – у 36,4%, Т-супрессоров – у 100%, снижение уровня ФАН – у 42,1% и IgA у 75,5%. Гиперфункция иммунной системы наблюдалась по уровню IgM у 31,3% детей 2-й степени и по количеству IgE 3-й степени – у 87,9% детей. У детей с аллергическими заболеваниями был вычислен коэффициент диагностической значимости по каждому параметру иммунного статуса, на основании которого выведена следующая формула: $CD8^2 - IgE^3 + Лимф^2 - \Phi AN^2 - CD4^2 - Tл^2 - IgM^2 + Вл^2 - IgA^2 - CD16^1$. У обследуемых детей ФРИС характеризовалась дефицитом количества цитотоксических Т-супрессоров (CD8) на фоне лимфопении 2-й степени в сочетании с повышением количества IgE 3-й степени.

Корреляционный анализ между показателями степени иммунных расстройств и уровнем сероконверсии к кори выявил достоверные

взаимосвязи защитных титров антител с гиперфункцией иммунной системы (ГИС) I степени ($r=0,52$) и с иммунной недостаточностью I степени ($r=0,45$). Обнаружена сильная прямая корреляционная взаимосвязь незащитных титров антител к кори с ГИС III степени ($r=0,92$) и средняя с иммунной недостаточностью III степени ($r=0,56$).

У детей реконвалесцентов сепсиса перед проведением профилактических прививок выявлены серьезные исходные нарушения иммунного статуса, выражающиеся в дефиците Т-клеточной системы, фагоцитоза и диссиммуноглобулинемии, в пределах 2–3-й степени. У данной категории детей иммунные нарушения характеризовались снижением общего количества лимфоцитов 2-й степени у 91,3%, Т-лимфоцитов 2-й степени – у 86,9% и 3-й степени – у 13,1% обследуемых, В-лимфоцитов 2-й степени – у 80,4% и 3-й степени – у 19,6% детей. Так же наблюдалось достоверное снижение абсолютного количества CD4, CD8, CD16 (естественные киллеры) в пределах 2–3 степени, что свидетельствовало о депрессии Т-клеточного звена иммунитета. При исследовании иммуноглобулинов выявлено достоверное повышение IgA третьей степени у 100% обследуемых детей. Анализ степени иммунных расстройств и вычисление коэффициента диагностической ценности позволили составить перечень измененных иммунологических показателей у детей, перенесших сепсис: Лимф²–СД4³–СД8²–Тл²–СД16²–Вл²–IgA³+ФАН¹–IgM¹+IgG¹–. Основными показателями ФРИС явились Лимф²–СД4³–СД8²–.

Показатели защитных титров антител против дифтерии у детей привитых после сепсиса имели достоверную прямую корреляционную связь с СИН I ст. ($r=0,48$, $p<0,05$) и слабую обратную связь с ГИС I степени ($r=-0,34$, $p<0,05$). Незащитные титры антител против дифтерии имели достоверные положительные сильные взаимосвязи с СИН II и III степенями ($r=0,74$ и $r=0,88$ соответственно, $P<0,01$) и отрицательную слабую связь с ГИС III ст. ($r=-0,36$, $P<0,05$).

У детей с малым весом при рождении в предвакцинальный период наблюдалось достоверное снижение абсолютного и относительного количества лимфоцитов и их субпопуляций, ФАН, уровня IgA, IgG ($p<0,001$) и повышение IgM ($p<0,05$), на уровне второй степени иммунных нарушений. Выстраивание рейтинга измененных параметров из расчета коэффициента диагностической ценности позволило выявить ключевые показатели гипо- и гиперфункции иммунной системы по звеньям иммунитета: Вл²–ФАН²–Тл²–IgG²–СД8²–Лимф²–СД16²+Лимф²–Лейк²+СД4¹–IgM¹–IgA¹–.

Ведущими параметрами, составляющими исходную формулу расстройств иммунной системы, явились Вл²–ФАН²–Тл²–, характеризующие наличие у больных с данным состоянием дисбаланса иммунной системы в виде снижения количества В-лимфоцитов, ФАН и Т-лимфоцитов на уровне 2-й степени.

Титры антител, защищающие от возникновения коклюша, имели достоверную прямую корреляционную среднюю связь с СИН I ст. ($r=0,58$, $p<0,01$) и ГИС I ст. ($r=0,44$, $p<0,05$). Показатель титров защищающих от возникновения данной регулируемой инфекции имел среднюю

положительную связь с СИН II ст. ($r=0,58$, $p<0,01$) и слабую обратную связь с ГИС II ст. ($r=-0,36$, $p<0,01$).

Таким образом, в основе клинического течения и низких показателей сероконверсии у детей контингента риска лежат исходные нарушения в системе иммунитета, выражающиеся 2–3-й степенью иммунных расстройств, которые отражаются на результатах сероконверсии к управляемым инфекциям. Это подтверждается достоверной связью между степенью иммунных расстройств и уровнем сероконверсии.

В пятой главе **«Совершенствование методических подходов по индивидуализации иммунопрофилактики детей контингентов риска по неадекватному ответу на вакцинации»** усовершенствованы методические подходы по проведению вакцинации у детей контингентов риска.

Высокая частота нежелательных реакций, обострений неврологических проявлений, нарушений в системе иммунитета и неудовлетворительные результаты сероконверсии, определили необходимость индивидуальной программы иммунизации детей с ППЦНС при вакцинации АКДС/пентавалентной вакциной, подразумевающей дифференцированное определение сроков вакцинации с учетом тяжести фоновой патологии и начало вакцинации детей со среднетяжелой и тяжелой формами ППЦНС в возрасте старше 6 месяцев, после предшествующей комплексной реабилитационной терапии с использованием схемы, разработанной в отделе реабилитации новорожденных Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии МЗРУЗ под руководством К.Ш. Салиховой.

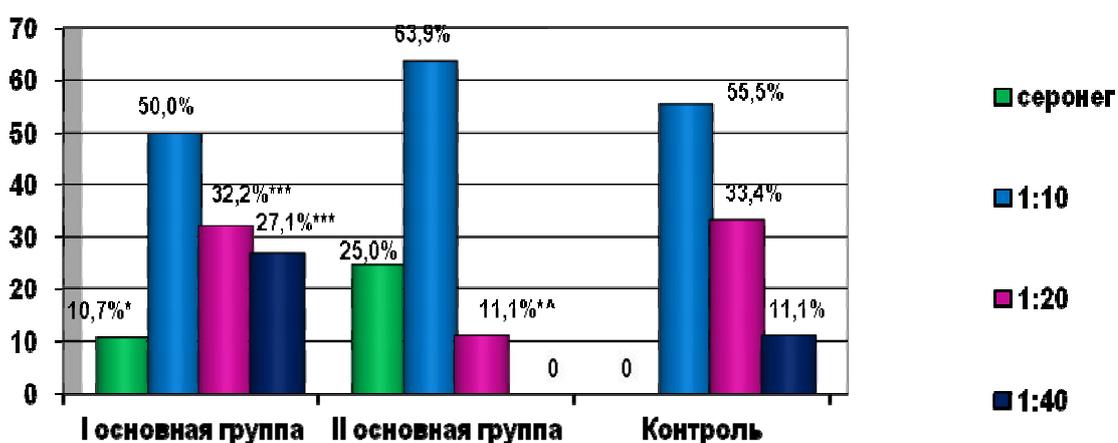
У детей, получивших реабилитационную терапию, и вакцинированных в возрасте старше 6 месяцев, наблюдалась динамика нормализации иммунологических параметров, что подтверждалось значениями показателей иммунного статуса в пределах 1-й степени (транзиторными, временными). Реабилитационная терапия и отсроченная вакцинация детей с перинатальным поражением ЦНС оказали положительное влияние на уровень сероконверсии, что выражалось в повышении частоты защитных титров антител (средних и высоких) у 65,0% против дифтерии и высоких титров антител у 10,0 % детей против коклюша.

С целью объективизации прогнозирования вакцинации у детей с аллергическими заболеваниями был исследован уровень экспрессии общелейкоцитарного антигена CD45 в тест-системе *in vitro* с вакцинами (АКДС+ВГВ+ХИБ, КПК), который может служить показателем степени сенсibilизации на вакцинный антиген. При этом было выявлено, что уровень экспрессии CD45 в тест-системе с пентавалентной вакциной (АКДС+ВГВ+ХИБ) и КПК вакциной *in vitro* определялся в 43,3% и 53,3% соответственно у детей с аллергическими заболеваниями по сравнению с детьми без аллергических заболеваний.

Учитывая полученные данные о влиянии длительности ремиссии среднетяжелой и тяжелой формы аллергического заболевания после очередного обострения на результаты вакцинации (частоты ПВО/ПВР и показателей

сероконверсии) были разработаны методические подходы к вакцинации этой группы детей, включающие: индивидуальный подход, основанный на прогнозе риска побочных реакций; проведение АКДС+ВГВ+ХИБ и КПК вакцинации в сроки не ранее 2-х месяцев после очередного обострения аллергического заболевания; определение динамики уровня экспрессии общелейкоцитарного антигена CD45 в тест-системе *in vitro* с АКДС+ВГВ+ХИБ и КПК вакцинами как информативный метод прогнозирования побочных реакций на вакцинацию у детей с аллергическими заболеваниями.

Вакцинация в период ремиссии аллергического заболевания после 2-х месяцев повышала эффективность иммунного ответа против кори у данной категории детей (достоверно чаще регистрировались титры антител в пределах 1:20 и 1:40 ($p < 0,01$) (рис.3), не сопровождалась развитием ПВО и обострением аллергического заболевания.



Примечание: * - различия относительно данных между основными группами значимы (*- $P < 0,05$, ***- $P < 0,001$), ^ - различия относительно данных контрольной группы значимы ($P < 0,001$)

Рис. 3. Частота титра специфических антител к кори после КПК вакцинации у детей с аллергическими заболеваниями в зависимости от периода ремиссии.

Улучшение результатов вакцинации у детей, перенесших тяжелые формы бактериальных инфекций, способствовали: индивидуальный подход, основанный на прогнозе риска низкого уровня сероконверсии у детей перенесших сепсис; вакцинация после проведения иммунореабилитации с достижением положительной степени иммунных расстройств (СИР) и уменьшение признаков белково-энергетической недостаточности, иммунореабилитация путем применения полиоксидония по 0,15мг/кг внутримышечно, 1 раз сутки, №10 на фоне базисной терапии в период клинического выздоровления.

Введение в комплексную терапию иммуномодулятора способствовало нормализации исходных показателей системы иммунитета перед вакцинацией. Собственный эффект действия полиоксидония на показатели клеточного иммунитета выявлен в пределах III степени у более 1/2 обследуемых детей по В-лимфоцитам и в 100% случаях по уровню CD4. Отсутствие эффекта иммуномодулирующей терапии наблюдалось по следующим показателям:

СД8 и СД16 – у 2,4% детей; ФАН у 19,0% пациентов. Защитные титры антител к дифтерии и столбняку у детей, получивших иммуномодулятор, составили 71,4% и 79,9% соответственно.

У детей с малым весом при рождении выявлена прямая зависимость результатов вакцинации от массы тела перед проведением профилактических прививок. Минимальный критический уровень массы, позволяющий получить защитный уровень иммунитета – 2500, по достижении которого у 70% детей (при отсутствии заболеваний) уровень иммунных расстройств достигал I степени. Это определило рекомендуемые методические подходы, способствующие оптимизации результатов вакцинации: индивидуальный подход с определением сроков вакцинации; критерии отбора – достижение критического уровня массы тела 2500; исходный уровень СИР – I степень; последующий серо-контроль за результатами иммунизации и использование бустер-вакцинации. Частота уровня антител у детей с массой тела свыше 2500 г от коклюша составила 75,7%, от дифтерии – 68%, от столбняка – 72,9%.

Следовательно, индивидуализированный и дифференцированный подход в зависимости от тяжести заболевания, сроков вакцинации и реабилитации у детей с ППЦНС, от периода ремиссии у детей с аллергическими заболеваниями, в зависимости от иммунокорректирующей терапии у детей с сепсисом, от массы тела у детей с малым весом при рождении положительно влияет на течение вакцинального процесса и результаты вакцинации.

Проведенный ретроспективный анализ медицинской документации детей с неблагоприятными последствиями после иммунизации (НППИ) (n=220) позволил разработать подходы к расследованию данных случаев, оформленных в виде программной продукции: «Программа для определения неблагоприятных последствий иммунизации детей» (Патент Государственного патентного ведомства РУз на программный продукт DGU 20110163) (рис.4); «Программа для определения поствакцинальных осложнений у детей вследствие эпидемиологических нарушений» (Патент Государственного патентного ведомства РУз на программный продукт DGU 20110164).

В шестой главе **«Проблемы иммунопрофилактики в аспекте медиализации детства»** определены основные проблемы иммунопрофилактики в аспекте медиализации детства на основании изучения роли различных субъектов в осуществлении вакцинации с помощью методов интервьюирования, работы с фокус-группой и анкетирования. Анализ данных опроса родителей об их отношении к вакцинации их детей по специально разработанной анкете выявил следующее. Знания родителей о вакцинации были недостаточными (42,2%), при позитивном отношении к иммунизации у подавляющего большинства. Из опрошенных 19,6% родителей сочли информацию об уходе за ребенком в период вакцинации в домашних условиях, полученную в лечебно-профилактических учреждениях недостаточно подробной, а остальные 17,7% затруднились ответить.

У определенной части отмечалось недоверие из-за страха побочных реакций, так как подробно о возможных видах поствакцинальной патологии не были

проинформированы 39,2% респондентов. В большинстве случаев (74,5%) источником информации о вакцинации и мерах профилактики ПВО и ПВР являлись медицинские работники родильных комплексов и поликлиник. А 26,5% родителей получили информацию из других источников (соседи, родственники, средства массовой информации - СМИ). На вопрос о мерах повышения эффективности и безопасности вакцинопрофилактики ответов было несколько, однако наиболее часто встречалось пожелание родителей об индивидуальном подходе к каждому вакцинируемому ребенку.

Анализ результатов интервью медицинского персонала по вопросам вакцинопрофилактики по специально разработанной анкете, оценивающей уровень профессиональных знаний и навыков медицинского работника по поводу проведения профилактических прививок, выявил, что с целью профилактики НППИ 65,4% врачей назначали медикаментозные средства перед вакцинацией, а 60,6% врачей не знали, какие дети подвержены риску развития ПВР и ПВО при проведении вакцинации. Весь опрошенный медицинский персонал был обеспокоен безопасностью проведения профилактических прививок, но знания по тактике ведения мониторинга безопасности вакцинации и ПВО были недостаточны у 69,2% врачей. В 52,9% случаях медицинские работники не имели достаточных знаний об основных клинических проявлениях ПВР и ПВО и их дифференциальной диагностике. Большинство опрошенных врачей (72,1%) не имели представления о реабилитационных мероприятиях и дальнейшей тактике ведения и вакцинации детей, перенесших ПВО. В качестве основной меры по повышению эффективности и безопасности вакцинации и профилактики ПВР/ПВО называется соблюдение санитарно-гигиенических мер по хранению и введению вакцин. Только 1/3 опрошенных медицинских работников отметили, что качественная профессиональная подготовка медицинского персонала является неотъемлемой частью в повышении безопасности вакцинопрофилактики.

В 2010 г. при проведении «Оценки национальной программы иммунизации Узбекистана» были выделены основные сильные и слабые стороны, угрозы, снижающие качество услуг по вакцинации, и возможности совершенствования системы иммунизации. В 2014 году в связи со знаменательной датой – 20-летием принятия Национальной программы иммунизации Республики Узбекистан (НПИ РУз) была проведена этапная оценка «трудностей, проблем, предпринятых мер по их решению и дальнейших перспектив Национальной программы иммунизации», показавшей позитивные сдвиги в регистрации и проведении анализа данных о нежелательных последствиях вакцинации на республиканском уровне; улучшении знаний медицинского персонала о нежелательных последствиях иммунизации. Однако дальнейшее развитие НПИ, связанное с внедрением новых вакцин, требует усиления существующей системы коммуникации и адвокации по иммунизации.

Таким образом, вакцинация оценивается со стороны ключевых участников реализации Национальной программы иммунизации как позитивное по своим результатам проявление медиализации в педиатрии. Обоснованная регламентация показаний к индивидуализации при вакцинации детей

контингента риска по НППИ (как чрезмерных реакций, так и низкого ответа на вакцинацию), является мерой оптимизации соотношения риска и пользы.

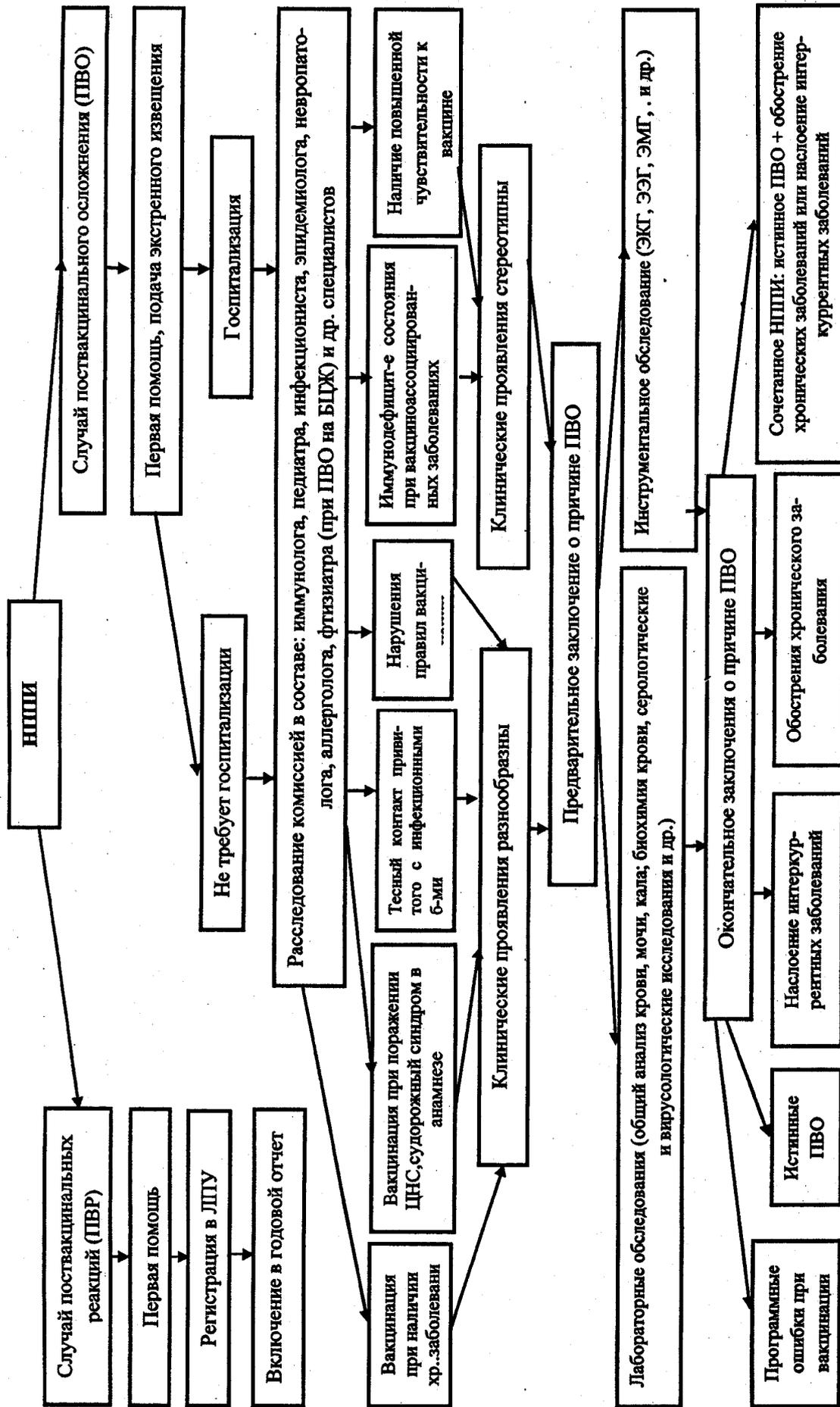


Рис. 4. Алгоритм расследования неблагоприятных последствий после иммунизации (НПИИ)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Высокий относительный шанс и риск (OR и RR) наиболее значимых инициальных пациент - зависимых факторов у детей с исходными нарушениями в состоянии здоровья (перинатальным поражением центральной нервной системы, аллергическими заболеваниями, малым весом при рождении и перенесенными до вакцинации тяжелыми формами бактериальных инфекций), является фактором риска нежелательных последствий и недостаточной эффективности иммунизации.

2. В структуре неблагоприятных последствий после иммунизации АКДС+ВГВ+ХИБ и КПК вакцинами у детей с исходными проблемами в состоянии здоровья наблюдается чрезмерный иммунный ответ на вакцинацию в виде истинных поствакцинальных реакций в 33,2%, поствакцинальных осложнений – в 16,4%, наложения интеркуррентных заболеваний во время проведения прививок – у 18,6%, обострение основных заболеваний – у 22,3% детей.

3. Выявлены отрицательные показатели сероконверсии против коклюша у 75,7% и дифтерии у 47,1% детей с перинатальным поражением ЦНС, против коклюша у 76,4% и дифтерии у 51,8% детей с малым весом при рождении, против дифтерии у 52,1% детей, перенесших тяжелую форму бактериальной инфекции, и против кори у 31,3% детей с аллергическими заболеваниями.

4. В основе неэффективности вакцинации у части детей с перинатальным поражением ЦНС, аллергическими заболеваниями, с малым весом при рождении и перенесших тяжелые формы бактериальных инфекций, лежит синдром нарушения противoinфекционной защиты в результате дискоординаторных нарушений в системе иммунитета и внутрисистемной регуляции.

5. Показатели неэффективности вакцинации против управляемых инфекций у детей с нарушениями в состоянии здоровья коррелируют с исходными параметрами системы иммунитета и характеризуются 2–3-й степенью иммунных расстройств по показателям клеточного и гуморального звена.

6. Выявление степени иммунных расстройств (СИР), с определением формулы расстройств иммунной системы (ФРИС), коэффициента диагностической ценности в сочетании с оценкой общего состояния ребенка являются информативными критериями и методом прогнозирования эффективности и безопасности вакцинации у детей контингентов риска.

7. У детей с аллергическими заболеваниями в период проведения профилактических прививок наблюдается повышение показателя степени сенсибилизации (по уровню экспрессии CD45 в тест – системе *in vitro* на конкретный антиген) с вакциной против кори у 53,3% и с пентавалентной вакциной у 43,3% обследуемых пациентов.

8. Выявленные проблемы со стороны представителей услуг по вакцинации детям, связанные с недостаточностью знаний и навыков по иммунизации

контингентов риска, адекватной оценке нежелательных последствий, повышению эффективности иммунизации и мерам помощи являются причиной формирования негативного отношения к вакцинации у получателей услуг и определяют дальнейшие меры по совершенствованию системы иммунизации.

9. На уровне популяции риск неблагоприятных последствий после иммунизации (ПВО/ПВР), играющий решающую роль в формировании негативного отношения к иммунизации среди получателей и представителей услуг по иммунизации, существенно меньше суммарного риска неблагоприятных последствий после иммунизации у детей с нарушениями в состоянии здоровья.

10. Проведение подготовительных мероприятий у детей с нарушениями в состоянии здоровья в предвакцинальный период, с использованием рекомендуемых методов индивидуализации у детей из контингентов риска, повышает эффективность вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка, кори и уменьшает число неблагоприятных последствий поствакцинального периода.

**SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ON AWARD
OF SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF PEDIATRICS**

MULLAEVA LOLA JAVLANOVNA

**COMPREHENSIVE SUBSTANTIATION OF APPROACHES TO
IMPROVEMENT OF VACCINE PROPHYLAXIS IN CHILDREN WITH
INADEQUATE IMMUNE RESPONSE**

14.00.09—Pediatrics

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTORAL (DSc) DISSERTATION
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2018

The theme of doctoral dissertation (DSc) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2017.1.DSc/Tib64.

The doctoral dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics.

The abstract of the dissertation was posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of “ZiyoNet” Information and educational portal www.ziynet.uz.

Scientific consultant:

Makhmudova Dilbar Inoyatovna
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents:

Shamsiev Fazlitdin Sayfutdinovich
Doctor of Medicine, Professor

Bobomuratov Turdikul Akramovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Ismailova Adolat Abdurahimovna
Doctor of Medical Sciences

Leading organization:

Moscow Medical Academy named after Sechenov (Russia)

The defence of the doctoral dissertation will be held on “___” _____ 2018, at ___ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.____). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14.

The abstract of dissertation was distributed on “___” _____ 2018.

(Registry record No. _____ dated “___” _____ 2018.)

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

E. A. Shamansurova
Scientific Secretary of the Scientific Council
on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

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

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The urgency and relevance of the theme of dissertation topic. According to the data of the World Health Organization (WHO), 6 million children's lives are saved each year and 750 thousand children become not disabled thanks to vaccination programs around the world. Vaccination annually gives mankind 400 million additional years of life. WHO declared the current decade (2011-2020) as the Decade of Vaccines. 95% coverage of immunization of child contingent during early childhood is the main requirement for the prevention of controlled infection epidemics. However, because of the availability of a contingent with a rather extensive list of background conditions and diseases, only 2 to 28% of children are vaccinated in a timely manner within a calendar time. Undesirable reactions to vaccination that develop at a certain frequency in the population scale (in DPT vaccine-40% post-vaccination reactions (PVR), 1-2% post-vaccination complications (PVC)) continue to cause a negative emotional and psychological outburst among the population.

Determining patient-dependent risk factors for undesirable effects of immunization and developing methods for the objectification of the risk assessment of excessive and insufficient response to preventive vaccinations are topical. An urgent need for practical public health is the study of vaccination problems from the standpoint of the main participants in the vaccination process, as well as improvement of methodological approaches to the individualization of the immune prophylaxis in children with health disorders.

The aim of the research is to develop approaches to vaccine prophylaxis in children with health disorders on the basis of the study of the formation of an immune response to preventive vaccinations and determination of the relationship between the risks and benefits of immunization.

The object of the research were 220 children with adverse consequences after immunization and 365 children with health disorders aged 2 months to 7 years, who were immunized against pertussis, diphtheria, tetanus, measles, mumps and rubella according to the national calendar of preventive inoculations (Health and Safety Regulations and Norms); 102 mothers of children to be vaccinated and 104 medical workers involved in the vaccination process.

The scientific novelty of the research consists of the following:

The diagnostic value of determination of the dynamics of expression level of the common leukocyte antigen CD45 with DPT + HBV + HIB and MMR in vitro vaccines in children with allergic diseases has been proved.

The main patient-dependent factors have been identified in children with health problems, which determine the insufficient or excessive response of the child's body to the vaccination process.

In children who underwent severe forms of bacterial infections, with low birth weight, perinatal lesions of the central nervous system and allergic diseases, we revealed the dependence of the effectiveness of the immune response to

vaccination on the initial state of immunoreactivity (the degree of immune disorders), regarded as a manifestation of the syndrome of infectious insufficiency.

Clinical and immunological criteria for the effectiveness and safety of vaccination in children with health problems have been identified, which are the basis for a differentiated approach to vaccination.

Based on an individual approach the approaches to vaccination of children with health disorders have been improved taking into account the severity of the background pathology, the duration of the remission period and the timing of vaccinations.

The practical results of the work are as follows:

for practical pediatrics, prognostic risk criteria have been suggested for an inadequate immune response to vaccination in children with disabilities in health status;

methods have been improved for predicting adverse reactions to vaccination in children with allergic diseases;

based on an individual approach we have been improved the tactics of vaccinating children with disabilities in the state of health;

the algorithm has been proposed for investigation of adverse consequences after immunization (ACAI) in children.

Implementation of the research results. The proposed methods of preparation for vaccination of children with health disorders had a positive effect on the course of the vaccine process, which was reflected in a decrease in the frequency of adverse effects after immunization and increase in the effectiveness of the immune response to pertussis, diphtheria, tetanus and measles.

These methods were implemented in the practice of the Children's Polyclinic No.4 of Nukus city of the Republic of Karakalpakstan and the Children's Polyclinic of Forish district of Jizakh region (Conclusion No.8H-d/76of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 18 January 2016). The introduction of the proposed methods of preparation for vaccination allowed optimizing the tactics of vaccination of children with health disorders, and contributed to a decrease in the frequency of post-vaccination reactions and post-vaccination complications with a reduction of terms of stay in the department of resuscitation and intensive therapy by 1.5 beds/day.

The outline of the thesis. The course and results of the vaccinal process in children with initial health disorders in the form of perinatal lesions of the central nervous system and allergic diseases have their clinical and immunological features and a spectrum of the most significant initial patient-dependent factors that determine the frequency of risk of adverse consequences (PVC/PVR) and insufficient effectiveness of immunization. In the structure of adverse consequences after immunization in children with initial health problems, there is an excessive immune response to vaccination in the form of true post-vaccination reactions in 33,2%, post-vaccination complications in 16,4%, stratification of intercurrent diseases during vaccinations in 18,6% and aggravation of the main diseases in 22,3% of children. We revealed negative indicators of seroconversion

against pertussis in 75,7% and diphtheria in 45,1% of children with perinatal lesions of the central nervous system, against pertussis in 76,4% and diphtheria in 51,8% of children with low birth weight, against diphtheria in 52,1% of children who underwent a severe form of bacterial infection and against measles in 31,3% of children with allergic diseases. The syndrome of anti-infectious protection disorder as a result of discoordination disorders in the immunity system and intersystem regulation causes ineffectiveness of vaccination in a part of children with perinatal lesions of the central nervous system, allergic diseases, low birth weight and severe forms of bacterial infections. Indicators of the ineffectiveness of vaccination against controlled infections in children with health problems correlate with the initial parameters of the immunity system, and are characterized by 2-3 degrees of immune disorders in terms of the cellular and humoral components. The detection of the degree of immune disorders with the definition of the formula of immune system disorders, the diagnostic value in combination with the evaluation of the general condition of the child are the informative criteria and method of predicting the effectiveness and safety of vaccination in children of risk contingents. In children with allergic diseases during prophylactic inoculations, an increase in the sensitization index (according to the expression level of CD45 in the in vitro test system for a specific antigen) is observed with a measles vaccine in 53.3% and a pentavalent vaccine in 43.3% of the examined patients. The identified problems on the part of representatives of vaccination services for children due to lack of knowledge and skills in immunization of risk contingents, adequate evaluation of undesirable consequences, increased effectiveness of immunization and measures of care are the reason for the formation of a negative attitude towards vaccination among recipients of services and determine further measures to improve the immunization system. At the population level, the risk of adverse consequences after immunization (PVC/PVR), which plays a decisive role in the formation of a negative attitude towards immunization among recipients and representatives of immunization services, is substantially less than the overall risk of ineffective vaccination in risk contingents with unfavorable background health. Carrying out preparatory activities for children with health problems in the pre-vaccination period using recommended methods of individualization in children from risk contingents increases the effectiveness of vaccination against pertussis, diphtheria, tetanus and measles, and reduces the number of adverse events of the post-vaccination period.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Муллаева Л.Д. Педиатрические аспекты проблемы активной иммунизации // Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. – 2008. – №3. – С.46–49 (14.00.00; №3).

2. Муллаева Л.Д. Состояние иммунного ответа на вакцинацию у детей, перенесших сепсис // Детские инфекции. – Москва, 2009. – Том 9. №1 – С.62–65 (14.00.00; №95).

3. Муллаева Л.Д. Некоторые факторы риска развития поствакцинальных состояний у детей // Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. - 2010. - №3. - С.89-91 (14.00.00; №3).

4. Махмудова Д.И., Турсунова Д.А., Муллаева Л.Д., Халилова Г.М., Утепова Г.Б. Проблемы и меры сохранения статуса территории свободной от полиомиелита в Узбекистане // Педиатрия.–2010.– № 4.– С.26–28 (14.00.00; №16).

5. Ниязматов Б.И., Махмудова Д.И., Муллаева Л.Д., Турсунова Д.А., Зоирова Н.Т. Риск неблагоприятных событий вакцинации и его роль в программе иммунизации // O'zbekiston tibbiyot jurnali.–2010.– №1.–С.5–8 (14.00.00; №8).

6. Махмудова Д.И., Турсунова Д.А., Муллаева Л.Д., Халилова Г.М., Утепова Г.Б. Современные подходы к расследованию программных ошибок при чрезмерных реакциях на вакцинацию // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2011.–№8. – С.73–75 (14.00.00; №15).

7. Муллаева Л.Д. Результаты оценки причинных связей неблагоприятных последствий иммунизации у детей // Инфекция, иммунитет и фармакология. –2011.–№8. – С.80–83 (14.00.00; №15).

8. Махмудова Д.И., Турсунова Д.А., Халилова Г.М., Муллаева Л.Д., Утепова Г.Б., Низамова З.А., Рахимов А.Х. Проблема иммунопрофилактики многокомпонентными вакцинами у детей // Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. – 2011.– №4.– С.80–82 (14.00.00; №3).

9. Муллаева Л.Д. Поствакцинальный иммунитет у детей с аллергическими заболеваниями // Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. –2011.–№4.– С.86–88 (14.00.00; №3).

10. Муллаева Л.Д. Индивидуализированный подход к проведению вакцинации особых групп детей // Педиатрия.– 2011.–№ 4. – С.34–37 (14.00.00; №16).

11. Махмудова Д.И., Муллаева Л.Д. с соавт. Иммунологический профиль в период вакцинации у детей, перенесших тяжелые формы бактериальных инфекций // Педиатрия.–2012.–№ 3–4. – С.95–98 (14.00.00; №16).

12. Муллаева Л.Д. Поствакцинальный иммунитет у детей с задержкой внутриутробного развития // Педиатрия.– 2013.–№1. – С.55–58 (14.00.00; №16).

13. Махмудова Д.И., Турсунова Д.А., Муллаева Л.Д. с соавт. Особенности течения вакцинального процесса у иммунокомпроментированных детей // Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. –2013.– №5. – С.95–99(14.00.00; №3).

14. Муллаева Л.Д. Поствакцинальная патология у детей с неадекватным иммунным ответом // Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. –2013. – №5. – С.99–103(14.00.00; №3).

15. Махмудова Д.И., Халилова Г. М., Муллаева Л. Д. с соавт. Состояние реактивности иммунокомпроментированных детей в период введения многокомпонентных вакцин // Nazariy va klinik tibbiyot jurnali.– 2013. –№5. – С.103–107(14.00.00; №3).

16. Махмудова Д.И., Халилова Г.М., Мирзамухамедов Д.М., Муллаева Л.Д. с соавт. Эффективность вакцинации иммунокомпроментированных детей против гемофильной инфекции // Nazariy va klinik tibbiyot jurnali.– 2014. – №3-4. – С. 78–81 (14.00.00; №3).

17. Муллаева Л.Д. Иммунный статус у детей с аллергическими заболеваниями в период вакцинального процесса // «Физиология и патология иммунной системы». Иммунофармакогеномика.–Москва, 2015.–№5–6. –С.66–68 (14.00.00; №146).

18. Mullaeva L.D. Efficiency of vaccination of children who undergone severe bacterial infections // European Science Review– Austria, Vienna. –2015.– №7–8.–P.71–73 (14.00.00; №19).

Ибўлим (II часть; Part II)

19. Кушнаева З.А., Муллаева Л.Д. Течение вакцинального периода у детей с перинатальным поражением ЦНС // Доктор ахборотномаси.–Самарканд, 2008. – №2. – С. 21–24.

20. Муллаева Л.Д. Современное состояние проблемы поствакцинальных реакций и осложнений // Доктор ахборотномаси. –Самарканд, 2008. – №4. –С. 55–58.

21. Муллаева Л.Д. Проблема безопасности иммунопрофилактики на современном этапе // Патология. – Ташкент, 2009.– № 4.– С.76–78.

22. Mullaeva L.D. The state of immune system after vaccination of children with allergic diseases // Medical and Health Science Journal. – MHSJ, 2012. – Vol. 13. – P.110–115.

23. Mullaeva L.D. Vaccinal prevention as a problem of medicalization in pediatrics // International journal of experimental education, 2013. –№12. –С.42–45.

24. Махмудова Д.И., Муллаева Л.Д., Мирзамухамедов Д.М., ссоавт. Тактика оценки результатов вакцинации у иммунокомпроментированных детей // Педиатрия – Материалы VII Съезда Педиатров Узбекистана с международным участием «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане». – Ташкент, 12-14 ноября 2014г.– С.127–130.

25. Муллаева Л.Д. Меры по совершенствованию организации вакцинопрофилактики у детей // Педиатрия. – Международная конференция «Достижения и перспективы специализированной медицинской помощи детям (Узбекская модель). – Ташкент, 24-25 ноября 2015г. – С.125-129.

26. Махмудова Д. И., Муллаева Л. Д., Халилова Г. М., Мирзамухамедов Д.М., Рахимов А.Х. Состояние иммунной системы у детей с малым весом при рождении в период вакцинального процесса // Педиатрия. – Международная конференция «Достижения, проблемы и перспективы в области охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане. – Ташкент, 14-15 декабря 2016 г. – С.79–82.

27. Махмудова Д.И., Ким Н.Г., Муллаева Л.Д. Защищенность детей с низким весом при рождении против дифтерии, коклюша и столбняка // Сборник тезисов посвященный Международному Конгрессу в Китае. – Beijing, 2002. – С.95.

28. Ниязматов Б.И., Махмудова Д.И., Турсунова Д.А., Халилова Г.М., Муллаева Л.Д., Мирзамухамедов Д.М. Проблемы иммунопрофилактики на современном этапе // Материалы V Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний». – Ташкент, НИИЭМИЗ МЗ РУз, 2009. – С.83.

29. Ниязматов Б.И., Махмудова Д.И., Турсунова Д.А., Халилова Г.М., Муллаева Л.Д., Мирзамухамедов Д.М. Структура поствакцинальных реакций и осложнений на современном этапе // Материалы VI съезда Педиатров. – Ташкент, 2009. – С.333.

30. Ниязматов Б.И., Махмудова Д.И., Турсунова Д.А., Халилова Г.М., Муллаева Л.Д., Рахимов А.Х., Зоирова Н.Т. Клинические особенности вакцинального процесса у чрезмерно реагирующих детей // Сборник статей Республиканской научно-практической конференции РСНПМЦ Педиатрии 25 марта 2010 г. «Достижения, проблемы и перспективы охраны здоровья детей и подростков». – Ташкент, 2010. – С.185.

31. Ниязматов Б.И., Махмудова Д.И., Турсунова Д.А., Муллаева Л.Д., Зоирова Н.Т., Утепова Г.Б. Состояния поствакцинального периода у детей с неадекватным иммунным ответом // Сборник статей Республиканской научно-практической конференции «Современные подходы к оказанию медицинской помощи детям» РСНПМЦ Педиатрии. – Ташкент, 2010. – С.68.

32. Махмудова Д.И., Турсунова Д.А., Халилова Г.М., Муллаева Л.Д., Рахимов А.Х., Зоирова Н.Т. Postvaccinal immunity in children of risk group По-

ствакцинальный иммунитет у детей группы риска // Конгресс Тюркских стран. – Алма-Ата, 2010. – С.126.

33. Махмудова Д.И., Халилова Г.М., Муллаева Л.Д., Кодиров М.К., Мирзанеметова Н.Р., Утепова Г.Б. Течение вакцинального периода у детей с аллергической патологией // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Медико-организационные аспекты оказания помощи детям и подросткам». – Ташкент, 2011. – С.192.

34. Махмудова Д.И., Муллаева Л.Д., Мирзамухамедов Д.М., Нигматова Л.М., Утепова Г.Б. Поствакцинальный иммунитет к управляемым инфекциям у детей с дефицитом микронутриентов // Международный симпозиум Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок». – Ташкент, 2011. – С.80.

35. Махмудова Д.И., Муллаева Л.Д., Турсунова Д.А., Халилова Г.М., Низамова З.А., Зоирова Н.Т., Рахимов А.Х. Неблагоприятные последствия после иммунизации у детей из различных групп здоровья // Международный симпозиум Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок». – Ташкент: «Узбекистан», 2011. – С.80.

36. Муллаева Л. Д. Факторы риска неадекватного иммунного ответа на вакцинацию у детей // Международный симпозиум Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок». – Ташкент: «Узбекистан», 2011. – С.84.

37. Махмудова Д. И., Муллаева Л. Д., Пулатова Р.З. Состояние иммунного ответа к управляемым инфекциям у часто болеющих детей. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития специализированной помощи детям в республике Узбекистан». – Ташкент, 2012. – С.94.

38. Махмудова Д.И., Турсунова Д.А., Халилова Г.М., Мирзамухамедов Д.М., Муллаева Л.Д. Диагностика транзиторной гипогаммоглобулинемии у иммунокомпроментированных детей // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития специализированной помощи детям в республике Узбекистан». – Ташкент, 2012. – С.95.

39. Махмудова Д.И., Турсунова Д.А., Халилова Г.М., Муллаева Л.Д. с соавт. Результаты анализа шанса и риска развития неадекватного иммунного ответа на вакцинацию у детей // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития специализированной помощи детям в республике Узбекистан». – Ташкент, 2012. – С.100.

40. Mullaeva L.D. Immune status parameters in period of vaccinal process in children who have had severe bacterial infections // Materiały IX Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji “Dynamika naukowych badań - 2013”. – 07–15 lipca 2013 roku. – Vol. 10. Medycyna. Naukabiologicznych – P. 58–59

41. Муллаева Л.Д. Оценка методических подходов вакцинопрофилактики детей с аллергическими заболеваниями // Ўзбекистон Республикасида педи-

атрия долзарб масалалари». Ёш олимлар илмий-амалий анжумани тезислари тўплами. –Ташкент, 16 октябрь 2013. –С.85.

42. Махмудова Д.И., Муллаева Л.Д., Халилова Г.М. с соавт. Проблемы вакцинопрофилактики в медиализации детства // Материалы Международной конференции «Достижения и перспективы специализированной медицинской помощи детям (Узбекская модель). – Ташкент, 2015. – С.61.

43. Махмудова Д.И., Муллаева Л.Д., Низамова З.А., Халилова Г.М. «Программа для определения неблагоприятных последствий иммунизации у детей». DGU 2011016320 от 18.11.2011.

44. Махмудова Д.И., Муллаева Л.Д., Турсунова Д.А., Халилова Г.М. «Программа для определения поствакцинальных осложнений у детей вследствие эпидемиологических нарушений». DGU 20110164 от 18.11.2011.

Автореферат «Шошинч тиббиёт ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 06.04.2018 йил
Бичими 60x45 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: №25

100060, Тошкент, акад. Я.Ғуломов кўчаси, 74

«TOPIMAGEMEDIA»
босмахонасида босилди.