КеАҚ «Қарағанды медицина университеті»

 АННОТАЦИЯ

философия докторы (PhD) дәрежесін алуға арналған

диссертациялық жұмыс

Жанпейсова Алия Арыстановна

**"Клиникалық-иммунологиялық және микробиологиялық**

**пневмококкты вакцинамен вакцинацияланған балалардағы ауруханадан тыс пневмониялардың сипаттамасы»**

6D110100 – Медицина

 Ғылымы кеңесшілер :

 Б.Т.Тукбекова, м.ғ.д., профессор,

 КеАҚ «ҚМУ»

 педиатрия және неонатология

 кафедрасының меңгерушісі;

 Шетелдік ғылыми кеңесші

 С.И.Сафина, м.ғ.д., профессор,

 Казандық Мемлекеттік

 Медицина Академиясы,

 Татарстан.

Қазақстан Республикасы

 Қарағанды 2022

**Зерттеудің өзектілігі**

Тыныс алу органдарының аурулары балалар аурушаңдығы құрылымында жетекші орындарының бірін алады. Нәрестелер өлімінің себептері құрылымында тыныс алу органдарының аурулары перинаталдық патологиядан және туа біткен даму ақауларынан кейін үшінші орын алады. 5 жасқа дейінгі балалардың қайтыс болу жағдайларының жалпы саны 1000 туылғандарға шаққанда – 12,16 жағдай. 1 жасқа дейінгі балалардың өлім – жітім көрсеткіштері 2015 жылы 10 000 тірі туылғандарға шаққанда 93,7 құрады, оның ішінде 6,5 (6,9%) - тыныс алу органдарының ауруларынан, оның ішінде 5,6 (5,9%) - пневмониядан [1,2]. Пневмония 2016 жылы 5 жасқа дейінгі балалар өлімінің себептері арасында 13% - ды құрады – 1000 туылғандарға шаққанда-10,79 жағдай [1,2]. Қазіргі уақытта, ДДҰ бастамасы бойынша, елде балалар жасындағы ауруларды, оның ішінде пневмонияны диагностикалау мен емдеуді жетілдіру бағдарламалары енгізілді, олардың ең жиі қоздырғышы балаларда Streptococcus pneumonia болып табылады [3,4].Streptococcus pneumoniae-бүкіл әлемде тыныс алу жолдарының инфекциясы мен өлім-жітімінің негізгі себебі, 2016 жылы өлім - жітімнің жоғарылауына ықпал еттібарлық басқа этиологияларға қарағанда -1,189,937 жағдай [5]. Осыған байланысты, спецификалық иммунитетті құру, пневмококк инфекциясының алдын алуды қамтамасыз ету вакцинация болып табылады [6, 7]. 2020 жылдың мамыр айында ДДҰ тағы бір рет иммунизацияны қамту маңыздылығы туралы ескерту жариялады [8], бұл вакцинацияны пневмококк инфекциясына айтарлықтай әсер етудің жалғыз тәсілі деп санайды. Сонымен қатар, 2010 жылдан бастап пневмококкқа қарсы жоспарлы егулерді барлық елдердің ұлттық күнтізбелеріне енгізу ұсынылды.1996-2012 жылдар аралығында Австралияның батысында когорттық зерттеу жүргізу нәтижесінде 469589 баланы қамтыған пневмококкты вакцинаны қолдану вирустардан туындаған пневмония жағдайларының жиілігін төмендететіні анықтады [9]. ТМД елдерінен Қазақстан пневмококк инфекциясына қарсы вакцинацияны 2 айдан 5 жасқа дейінгі барлық балаларға профилактикалық егулердің Ұлттық күнтізбесіне енгізген алғашқы ел болып табылады [10,11]. Осы уақыт ішінде өңірлерде эпидемиологиялық жағдай айтарлықтай жақсарды. Мәселен, 2015 жылы ауру бір жасындағы балалар 1000 балаға шаққанда 63,7-ден 33,3-ке дейін төмендеді, ал өлім-жітім 10 мың тірі туылғандарға шаққанда 24,8-ден 16,41 жағдайға дейін төмендеді [1, б.235]. Сонымен қатар, қазіргі уақытта әртүрлі факторларға, оның ішінде оны жүргізуге жеткіліксіз негізделген медициналық қарсы көрсетілімдерге байланысты вакцинация кестесінің бұзылу проблемасы сақталуда. Бұл жағдай, басқа себептермен қатар, балалардың пневмониямен ауыру деңгейіне әсер ете алмады. Жоғарыда айтылғандарға байланысты, бұл проблема, әсіресе, балалардың басқарылатын инфекциялардан сырқаттануының себеп-салдарлық байланысын құру үшін балаларды вакцинациялауға халықтың қалыптасып келе жатқан негативизмі жағдайында оны зерттеуді талап етеді. Қолайсыз жұқпалы жағдайға байланысты Еуропа, АҚШ және Австралия үкіметтері міндетті вакцинация бағдарламаларына өзгерістер енгізді, бұл ата-аналардың вакцинациядан бас тартуын заңды түрде қиындатты [12]. Алайда, басқа мемлекеттерде де медициналық емес себептер бойынша балаларды вакцинациялаудан бас тартқан ата-аналардың айтарлықтай үлесі қалып отыр, бұл жалпы халықтың денсаулық деңгейіне әсер етуі мүмкін [13]. Мұндай жағдайларда клиникалық пульмонологияның қазіргі дамуын, морфология, физиология, иммунология туралы білімге негізделген аурулардың мәнін тереңірек түсіну үшін оның прогрессивті қозғалысын ескеру қажет. Өкпенің құрылымы мен қызметі туралы толық білімді қамтамасыз ететін іргелі ғылымдар тыныс алу жүйесі ауруларының толық патогенезін түсінудің нақты алғышарттарын жасайды. Осыған байланысты пневмококкты вакцинамен вакцинациялау аясында балалардағы пневмониядағы иммундық жауаптағы цитокиндердің реттеуші рөлін зерттеу маңызды болып табылады.Цитокиндердің негізгі қасиеттері және цитокиндік желінің жұмысы соңғы жылдардағы жарияланымдарда ұсынылған [14,15,16]. Өкпенің тыныс алу бөлімінде спецификалық емес қорғаныстың жасушалық механизмдерін зерттейтін зерттеулер бар [17]. Сонымен бірге, жаппай бактериялық агрессия кезінде IL -8, FNO-α, IL-10, MCP-1 сияқты лейкоциттер, лаброциттер, эозинофилдер және макрофагит тәрізді хемокиндер, комплемент жүйесінің компоненттері шығарылатыны анықталды. IL -1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 мазмұны ауруханадан тыс пневмониямен жеткілікті зерттелген. Сонымен қатар, балалардағы ауруханадан тыс пневмониямен МСР-1 (моноциттік хемоаттрактантты белок-1) сияқты қабынуға қарсы цитокиндерді зерттеудің маңыздылығын көрсететін жұмыстар іс жүзінде зерттелмеген және әдебиеттегі ақпарат жеткіліксіз. Қазіргі уақытта басылымдар негізінен қант диабеті, дәнекер тінінің жүйелік аурулары, гломерулонефрит проблемаларына арналған [18-23].

Балалардағы ауруханадан тыс пневмониямен ауырудың жоғары көрсеткіштерін, сондай-ақ жас балалардың өлім-жітімінің құрылымын ескере отырып, аурудың ерте кезеңдерінде оның асқынуын болжаудың күрделілігі осы аурудың диагнозын одан әрі жетілдіру қажеттілігін анықтайды. Осыған байланысты МСР-1 мазмұны арасындағы байланысты зерттеу аурудың ауырлық критерийлерін бағалай отырып, ауруханадан тыс пневмониясы бар балалардағы өкпедегі жергілікті қабыну реакциясының жай-күйі туралы неғұрлым терең түсінік береді.

Осылайша, пневмококкты вакцинамен жүргізілген вакцинацияға байланысты ауруханадан тыс пневмониялардың клиникалық ағымының ерекшеліктерін зерттеу, әсіресе иммунологиялық мәртебенің көрсеткіштерін және аурудың микробиологиялық көрінісін ескере отырып, өзекті болып көрінеді. Аурудың ауырлық критерийлерін анықтау үшін пневмококк вакцинасымен вакцинацияланған балалардағы ауруханадан тыс пневмонияның ерекшеліктерін зерттеу перспективті болып табылады.

**Зерттеу мақсаты**

Клиникалық, микробиологиялық және иммунологиялық факторлар негізінде 2 айдан 3 жасқа дейінгі вакцинацияланған балалардағы ауруханадан тыс пневмонияның клиникалық ағымының ерекшеліктеріне пневмококкты вакцинацияның әсерін зерттеу.

**Зерттеу міндеттері:**

Осы мақсатқа сәйкес келесі міндеттер тұжырымдалды:

1. 2 айдан 3 жасқа дейінгі балаларда пневмококкты вакцинамен бұзылған иммундаудың себептерін анықтау.

2. Пневмококкты вакцинамен вакцинациялаудың уақтылы және бұзылған кестесі аясында 2 айдан 3 жасқа дейінгі балалардағы ауруханадан тыс пневмония қоздырғыштарының этиологиялық құрылымын анықтау.

3. Пневмококкты вакцинамен вакцинациялаудың уақтылы және бұзылған кестесі аясында балалардағы ауруханадан тыс пневмонияның клиникалық ағымының ерекшеліктерін анықтау.

4. Пневмококкты вакцинамен вакцинацияланған 2 айдан 3 жасқа дейінгі балалардағы МСР-1 қабынушы цитокиндер деңгейі мен ауруханадан тыс пневмония ағымының ауырлығы арасындағы өзара байланысты анықтау.

5. Вакцинация күнтізбесі бұзылған 2 айдан 3 жасқа дейінгі балалардағы ауруханадан тыс пневмонияның ауырлығын болжаудың математикалық моделін жасау.

**Ғылыми жаңалық**

Бұл жұмыс болашағы зор заманауи ғылыми зерттеу болып табылады, аурудың ауырлық дәрежесіне байланысты Қарағанды облысында емделуге жатқызылған пневмококк вакцинасымен вакцинациаланған 2 айдан 3 жасқа дейінгі балаларда ауруханадан тыс пневмония қоздырғыштарының құрылымы бойынша жаңа деректер алынды.

Ауруханадан тыс пневмониямен вакцинацияланған балалардың денсаулық жағдайын ДДҰ клиникалық ұсынымдары негізінде кешенді бағалау және бұзылған иммундаудың ауруға әсері, клиникалық ағымның ерекшеліктері зерттелді.

Ауруханадан тыс пневмония ағымының ерекшеліктеріне байланысты пневмококкты вакцинамен вакцинацияланған балаларда алғаш рет МСР-1 қабынушы цитокиндер деңгейі мен ауруханадан тыс пневмония ағымының ауырлығы арасында өзара байланыс анықталды.

Вакцинация күнтізбесі бұзылған 2 айдан 3 жасқа дейінгі балалардағы ауруханадан тыс пневмонияның ауырлығын болжау моделі жасалды.

**Зерттеу материалдары мен әдістері**

Зерттеу Қарағанды қаласының Облыстық балалар клиникалық ауруханасының, Қарағанды, Теміртау қалаларының балалар ауруханасының тыныс алу органдарының патологиясы бар кіші жастағы балалар бөлімшелерінің базасында жүргізілді, жүргізілетін зерттеулерге Жалпы клиникалық, аспаптық, иммунологиялық, микробиологиялық және Статистикалық зерттеу әдістерін қолдана отырып, ата-аналардың ақпараттандырылған келісімі бар.

Вакцинациядан бас тарту себептеріне талдау жүргізу үшін балалардың жеке даму карталары (н112/у), егу карталары (н063), профилактикалық егулерді есепке алу журналы (064/у нысаны), амбулаториялық пациенттің медициналық картасы (№025/у нысаны) , (361 бұйрық), профилактикалық егулерді жүргізуге ерікті түрде хабардар етілген келісім немесе бас тарту парағы зерделенді.

Қойылған міндеттерге сәйкес біз ауруханадан тыс пневмония диагнозы қойылған 162 науқас баланы тексердік. Оның ішінде 82 (50,6%) вакцинацияланған балалар және 80 (49,3%) 2 айдан 3 жасқа дейінгі иммундау кестесі бұзылған балалар және бақылау тобы вакцинацияланған сау балалар (n=20). Балалардың жасына, сондай-ақ ауруханадан тыс пневмонияның ауырлық дәрежесіне қарай таралуы.

МСР-1 цитокиндерінің құрамы иммуноферменттік талдау әдісімен таңертеңгі зәрдің бөліктерінде анықталды. Алынған мәліметтерді статистикалық өңдеу "STATISTICA 7" қолданбалы бағдарламалар пакеттерін қолдану арқылы жүргізілді.

**Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер**

1. 2 айдан 3 жасқа дейінгі балаларды пневмококкты вакцинамен иммундаудың бұзылуы вакцинацияға сенімсіздікпен байланысты ата-аналардың/заңды өкілдердің вакцинациядан бас тартуының басым болуымен, ата-аналарды хабардар етудің жеткіліксіздігімен және вакцинацияны жүргізуге қарсы көрсетілімдердің салынуының негіздемесімен қатар жүреді.

2. Пневмококк вакцинасы бұзылған балалардағы ауруханадан тыс пневмония ағымының ауыр формаларындағы микробиологиялық құрылым Streptococcus Pneumoniae басым болуымен сипатталады, пневмококк вакцинасымен вакцинацияланған балаларда – аралас - инфекция: Streptococcus pneumoniae + Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza + Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae + Streptococcus pneumoniae.

3. 2 айдан 3 жасқа дейінгі балалардағы ауруханадан тыс пневмонияның клиникалық көрінісі пневмококкты вакцинамен вакцинациялау кестесінің бұзылуы аясында анағұрлым ауыр ағыммен сипатталады.

4. 2 айдан 3 жасқа дейінгі балалардағы ауруханадан тыс пневмония кезіндегі иммундық жауапты пневмококкты вакцинамен вакцинациялау аясында МСР-1 қабынушыцитокин көрсеткіштері бойынша зерттеу ауырлығына байланысты оның белсенділенуімен сипатталады және ауыр дәрежелі балалардағы цитокиндер деңгейінің айқын теңгерімсіздігімен көрінеді.

5. Вакцинацияланған балаларда ауруханадан тыс пневмонияның математикалық моделін қолдану клиникалық, иммунологиялық және микробиологиялық зерттеулердің нәтижелерін талдау негізінде аурудың ерте кезеңдерінде пневмококкты вакцинамен вакцинациялау аясында ауруханадан тыс пневмонияның ағымының ауырлығын бағалауға мүмкіндік береді.

 **Практикалық маңыздылығы**

Жұмыстың практикалық маңыздылығы клиникалық, иммунологиялық және микробиологиялық зерттеулердің қолда бар нәтижелерінің негізінде ауруханадан тыс пневмониясы бар 2 айдан 3 жасқа дейінгі пневмококкты вакцинамен вакцинацияланған балаларда ауырлық критерийлері айқындалуымен қорытындыланады.

Пневмококкты вакцинамен вакцинацияланған балалардағы ауруханадан тыс пневмония кезіндегі қабынуға қарсы цитокинМСР-1 зерттеу нәтижелері диагностиканың дәлдігін едәуір арттыруға және ауырлығын болжауға мүмкіндік береді.

Пневмококкты вакцинамен вакцинацияланған балалардағы ауруханадан тыс пневмонияның математикалық моделі диагноздың алғашқы кезеңдерінде аурудың ауырлығын бағалауға мүмкіндік береді.

Алынған нәтижелер студенттерді, интерндерді, резиденттерді, әртүрлі мамандықтағы дәрігерлерді оқыту бағдарламаларына енгізілген, бұл балаларды вакцинациялаумен қамтуды ұлғайтуға, ауруханадан тыс пневмониямен сырқаттанушылық деңгейін төмендетуге және жүргізілетін профилактикалық іс-шаралардың экономикалық тиімділігін арттыруға мүмкіндік береді.

**Тәжірибеге енгізу**

"Ауруханадан тыс пневмониялардың ауырлық дәрежесін математикалық модельдеу" ҒЗЖ нәтижелерін енгізу актісі 10.03.2020 ж. (А Қосымшасы).

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды мемлекеттік тіркеуден "пневмококкты вакцинамен вакцинацияланған балаларда ауруханадан тыс пневмонияны дамытудағы МСР-1 цитокинінің рөлі" тақырыбында 2022.03.31 №24680 куәлік алынды (Б қосымшасы).

**Жұмысты апробациялау**

Зерттеудің негізгі ережелері: резиденттердің, магистранттар мен докторанттардың "Жас зерттеуші: қазіргі заманғы педиатрия мен балалар хирургиясының сын-қатерлері мен даму перспективалары" ғылыми-практикалық конференцияларында (Алматы, Қазақстан, 2019 ); SCIEURO Лондонда өткізетін "Ғылым және технологиялар" 10-шы халықаралық конференциясында ( 2018) жарияланды және баяндалды; VII және IX жыл сайынғы "медицинаның өзекті мәселелері" Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында "денсаулық сақтау және денсаулық сақтау саясаты бойынша спутниктік форум" (Баку, Әзірбайжан 2018, 2020 ); Мук КЕАҚ Педиатрия және неонатология кафедрасының отырысында (2020).

**Жарияланымдар туралы мәліметтер**

Диссертация материалдары бойынша 9 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде: 3 ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған ғылыми басылымдарда; 2 Scopus – "Revista Latinoamericana de Hipertensión" және «Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences» ақпараттық базасына кіретін Халықаралық ғылыми басылымда жарияланым; 1 халықаралық конференция материалдарында жарияланым; 3 шетелдік конференция материалдарында жарияланым.

**Қорытындылар**

1. 2 айдан 3 жасқа дейінгі балаларды иммунизациялаудың бұзылу себептері пневмококктық вакцина вакцинациядан болатын медициналық қарсы көрсетілімдер болып табылады: ППЭС, қозғалыс бұзылуының синдромы - 26%, ЖРВИ - 24,6%, ауыр дәрежедегі пневмония - 10,9%, атопиялық дерматит, нәресте түрі - 9,6%, ауырлығы орташа дәрежедегі пневмония - 8,2%, ауырлығы орташа дәрежедегі анемия - 6,16%, БЦП, спастикалық диплегия - 5,4%, тимомегалия 4,8%. Вакцинациядан бас тартудың негізгі себептері вакциналарға сенімсіздік - 39,9%, діни себептер - 28,8%, ата - аналарды хабардар етудің жеткіліксіздігі - 17,8% болып табылады.

2. 2 айдан 3 жасқа дейінгі балаларға пневмококкты вакцинамен уақтылы вакцинацияланған ауруханадан тыс пневмонияның қоздырғыштарының ішегінде 21,9% - микст инфекциясы басым. Микробиологиялық ландшафт Streptococcus pneumoniae + Staphylococcus aureus - 19,04%, Haemophilus influenza + Streptococcus pneumoniae - 14,29%, Klebsiella pneumoniae + Streptococcus pneumoniae - 9,52%. қоздырғыштарының үйлесімімен ұсынылған. Вакцинация кестесі бұзылған балалар тобында Streptococcus pneumoniae - 25% басым. Грам-теріс бактериялар құрылымында: Enterobacter aerogens (8,6% бақылау), Acinetobacter baumannii (6,2%) басым болды.

3. 2 айдан 3 жасқа дейінгі балалар ауруының клиникалық ағымының ерекшеліктері уақтылы және бұзылған вакцинация топтарындағы айырмашылықтар және 2 айдан 1 жасқа дейінгі балалар тобында ең көп көрінді. Сонымен, ауыр пневмониямен ауыратын балалар тобында ентікпе - 61,9% (95% CI 33,8;90), ал вакцинация бұзылған топта - 90% (95% CI 75,2; 100) ( p<0,031). Ауыр пневмония кезіндегі фебрильді гипертермия 2 айдан 1 жасқа дейінгі вакцинацияланған балалардың 66,67% - ында (95% CI 40,39;92,95), ал иммундау кестесі бұзылған балалардың 90% - ында (95% CI 75,2;100) байқалды. 2 айдан 1 жасқа дейінгі вакцинацияланған балалардың 57,14% - ында (95% CI 27,34; 86,94) кеуде клеткасының төменгі бөлігінің тартылуы анықталды, иммундау кестесі бұзылған балалар тобында ол 90% - да (95% CI 75,2; 100) ( p<0,014) орын алды.

4. Аурудың ауырлығына байланысты МСР-1 қабынушыцитокиндер деңгейінің сенімді айырмашылықтары анықталды: 1 жастан 3 жасқа дейінгі вакцинацияланған балаларда ауруханадан тыс ауыр пневмония кезінде ол - 5,76 [4,03;9,07] пг/мл Me [Lq; Uq] құрады, бұл ауыр емес пневмониясы бар балалар тобындағы осы көрсеткіштерден 4 есе жоғары– 1,30 [0,01;2,05] пг/мл Me [Lq; Uq. Ең жоғары көрсеткіштер иммундау кестісі бұзылған 2 айдан 1 жасқа дейінгі балаларда анықталды, бұл көрсеткіш ауруханадан тыс ауыр пневмониясы бар балаларда - 11,73 [6,57;30,08] пг / мл Me [Lq; Uq] ауыр емес пневмонияда - 2,34 [0,02;3,63] пг/мл Me [Lq; Uq] кезінде көрсеткіштерден 5 есе асып түсті.

5. Әзірленген математикалық модель пневмококкты вакцинамен вакцинациялау аясында 2 айдан 3 жасқа дейінгі балаларда ауруханадан тыс пневмонияның ауырлығын болжаудың маңызды көрсеткіштерін анықтады: жөтел - (68,75%) (p>0,000), ентігу - (71,25%) (p>0,003), крепитацияның болуы - (72,5%) (p>0.002), пульсоксиметрия - (63,75%) (p>0.013), МСР – 1 - (88,9%) (p>0.004), СОЭ - (74,5%) (p>0.021), СРБ - (88,75%) (p>0.003), лейкоциттер - (73,75%) (p>0.002). Аурудың ауырлық дәрежесін бағалаудың пайдаланылған логистикалық моделі жоғары болжамдық қабілетке ие (89,1 %) және статистикалық маңызды болып табылады (p<0,00001).