

ҲОМИЛАДОРЛИҚДА ЎТКИР РЕСПИРАТОР КАСАЛЛИКЛАР ТАШХИСИНИ ҚЎЙИШНИНГ ЎЗИГА ХОС ЭПИДЕМИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА МУАММОЛАРИ

Рузиева Н.Х., Алиёрова Г.А.,

Ташкент педиатрия тиббиёт институти.

✓ Резюме

Долзарблик. Ҳозирги кунда ўткир респиратор касалликлар (ЎРК) дунё миқёсида жиддий муаммо бўлиб келмоқда. Айниқса ҳомиладорларда ЎРК оғир ҳамда асоратлар билан кечиши алоҳида эътиборни ўзига тортади.

Ишнинг мақсади. Замонавий акушерликда ЎРКни ташхислашни ўзига хос эпидемиологик хусусиятлари ва муаммолари бўйича адабиёт манбаларидан маълумот йиғиш.

Хулосалар. Одам инфекциялари структурасида ЎРК билан касалланиш кўрсаткичлари ҳавола қилинган, касалликнинг оғир кечиши ҳавфли омиллари ва иккиламчи асоратланиши билан ЎРКни ташхислашга замонавий ёндошуви ўртасида солиштирма таҳлил ўтказилган. Акушерликда қўлланишга мослаштирилган комплекс ташхислаш ПЗР тест-панели аҳамияти қайд этилган.

Калит сўзлар. Ўткир респиратор касалликлар, ҳомиладорлар, ўткир респираторли вирусли инфекция, акушерлик, грипп, ташхис, тест-панель.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ОРЗ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Рузиева Н.Х., Алиёрова Г.А.,

Ташкентский педиатрический медицинский институт.

✓ Резюме

Актуальность. Ныне острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются серьёзной проблемой в мировом масштабе. Особенно течение острых респираторных заболеваний с осложнениями при беременности привлечь на себе особое внимание.

Цель работы. Сбор информации из литературы о специфических эпидемиологических особенностях и проблемах диагностики ОРЗ в современном акушерстве.

Выводы. Представлены показатели заболеваемости ОРЗ структуре инфекций человека упоминаются, проведён сравнительный анализ между тяжёлым течением заболевания, опасными и вторичными осложнениями и современным подходом к диагностике ОРЗ. Была отмечена важность комплексной диагностической тестовой панели ПЦР, адаптированной для использования в акушерстве.

Ключевые слова: Острые респираторные заболевания, беременные, острая респираторная вирусная инфекция, акушерство, грипп, диагностика, тестовая панель.

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND PROBLEMS OF DIAGNOSIS OF ACUTE RESPIRATORY DISEASES IN PREGNANCY

Ruzieva N.X., Aliyorova G.A.,

Tashkent Pediatric Medical Institute.

✓ Resume

Relevance. Acute respiratory diseases (ARD) are now a serious problem of global community. Especially noteworthy is the fact that in pregnancy, the ARD pass severe and complicated.

The purpose of the work. Collection of information from the literature on the specific epidemiological features and problems of the diagnosis of ARD in modern obstetrics.

Conclusions. The indicators of the incidence of ARD in the structure of human infections are presented, a comparative analysis between the severe course of the disease, dangerous and secondary complications and a modern approach to the diagnosis of ARD is carried out. The importance of a comprehensive PCR diagnostic test panel adapted for use in obstetrics was noted.

Keywords: Acute respiratory diseases, pregnancy, acute respiratory viral infection, obstetrics, influenza, diagnosis, test panel.

Долзарблиги

Дунёда ҳар йили 40 млн га яқин инсон инфекция-он касалликлардан азият чекади. Бу бутун дунё соғлиқ-ни сақлаш ташкилоти маълумоти га кўра ва улардан 90%и ўткир респиратор касалликларига (ЎРК)га тўғри келади. Юқори нафас йўллари инфекцияси билан касалланиш соғлиқни сақлаш соҳасининг жиддий муаммосилиги билан бир вақтда, бунинг натижасида ташхислаш ва даволаш борасида ва меҳнатга яроқ-

сизлик, меҳнат унумдорлигини пасайиши кўриниши-даги иқтисодий зиённинг етказилиши билан ҳам кат-та аҳамиятга эгадир.

ЎРК аббревиатураси турли қўзғатувчилар, кўпинча вируслар (ўткир вирусли инфекциялар (ЎРВИ)), ви-рус-бактериялар ассоциациялари, бактериялар аген-тлари, баъзан-замбуруғлар, респиратор тракт касал-ликларини чақирувчи оддий вирусларни ўз ичига олади. Турли кўринишдаги (200 дан ортиқ) респиратор вируслардан - грипп вируси, парагрипп, адено-

вируслар, риновируслар, респиратор - синцитиаль вирус (РС-вирус), короновируслар, метапневмовируслар ЎРВИни етакчи қўзғатувчилари ҳисобланади; ўз навбатда вирусли ассоциациялар роли ошади.

Кўпинча ЎРК ни бактериал қўзғатувчилар орасидан *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae* ва *Klebsiella pneumoniae* ни қўзғатувчилари ҳисобланади.

ЎРК ичида грипп алоҳида ўрин эгаллайди, ҳар йили эпидемик кўтарилиш вақтида 5-10% катта ёшдаги аҳоли ва 20-30% болалар касалланади. Шулар ичида ҳомиладор аёллар алоҳида ўрин эгаллайди. Охирги йиллардаги юз берган ҳодисалар дунёда A(H1N1)pdm09 гриппи пандемик вирусининг тарқалиши билан боғлиқ бўлган. Бироқ 2016-2017 йил мавсумидаёқ A(H1N1)pdm09 дан A(H2N2) га айланивчи штаммлари янгилиниши кузатилди ва улар касалга чалинганлар таркибини ва эпидемик даври давомийлигини ўзгартирди.

Гриппнинг оғир кечишини ривожланиши эҳтимоли бўйича беморлар хавф омилларига кўра қуйидаги гуруҳларга ажратилади: кичик ёшдаги (айниқса 2 ёшдан кичиклар), ҳомиладорлар, сурункали ўпка касалликлари бор ҳар қандай ёшдаги кишилар (бронхиал астма, сурункали обструктив ўпка касаллиги ва бош), юрак-қон томир (турфун сурункали юрак етишмовчилиги), буйрак, эндокрин тизими (қандли диабет, морбид семириш ва бош), турли этиологияли иммун етишмаслиги, 65 ёшдан юқори беморлар.

Охирги бир неча ўн йилликларда ЖССТэпидемиологик маълумотларга кўра ҳомиладорларни гриппнинг оғир ва асоратли кечиши ривожланиши бўйича хавфгуруҳига қўшди. Гриппнинг фақатгина лабораторияда тасдиқланган ҳолатни ҳисобга олган метаанализ маълумотларига кўра, охирги пандемия даврида грипп билан оғирган ҳомиладорларни ҳомиладор эмасларга қараганда 4 марта кўп касалхонага ётқизиш даволаш талаб қилиниши; ҳомиладорликни III триместрида уларда грипп кўпроқ оғир кечиши; 8% дан кўпроқ ётқизилган ҳомиладорларда (ҳомиладорликни III триместрида устун ҳолда) интенсив терапияни талаб қилиниши; гриппдан ўлиш кўрсаткичи ҳомиладорликни III триместрида энг юқори бўлганлиги ва 16,9% га етганлиги; грипп билан касалланган ҳомиладорларда муддатидан олдин туғруқлар 3 барабар кўп кузатилиши; перинатал ўлим ҳолати 5 барабар юқорилиги аниқланган. Ҳомиладорлик вақтида аёл организмда кечувчи гормонал ва физиологик ўзгаришлар сабабли грипп кечиш даврида ҳомиладор аёллар асоратлар ривожланиши хавфига кўпроқ учрайди. Грипп пандемияси пайтида ҳомиладорларда қанчалик касалланиши кўпайиши муаллиф ЛиЗ. ишида кўрсатилган; агар касалланишни мавсумий кўпайиши 10000 та аҳолига 480-1100 нафар бўлса, грипп пандемияси вақтида бу кўрсаткич 8360 тагача ошади.

XXI асрнинг биринчи ўн йил-ликларида 60% га яқин грипп билан оғирган ҳомиладорлар интенсив даволаш тadbирларига муҳтож бўлган. Ҳомиладорлар кўпинча тез-тез ҳомиладорликни II ва III триместрида касалхонага ётқизилган, улардан 51% гачаси касалликни оғирлаштирувчи турли фон ҳолатларига эга бўлган. Адабиётларда қайд этилишича Россиянинг кўпгина ҳудудларида охирги пандемия вақтида ҳомиладорларни касалхонага ётқизиш даражаси юқори бўлиб, кўпинча бу ҳаракат жуда кеч бўлганлиги учун беморнинг ҳаётини сақлаб қолишни иложи бўлмаган.

Охирги йиллар кўрсаткичи бўйича Москва ҳудудида касалхонага ётқизиш кўрсаткичлари 1000 та касалланган катталарга 5,91 дан 15,34 гача 1000 та касалланган ҳомиладорларга 2,31 дан 5,44 гача ўсди. Грипп 2008-2009 йилларда 69,1%, 2009-2010 йилларда 79,4%, 2010-2011 йилларда 85,3% ҳомиладорларда лаборатория таҳлилида тасдиқланган.

Ҳомиладорларни ўз вақтида касалхонага ётқизиш жуда зарурдир, чунки ЎРВИнинг кечишида турли хил асоратлар ривожланиши катта аҳамиятга эга. Айтиш керак ҳомиладорлар ҳаёти учун хавф солувчи турли респиратор бузилишлар ҳамда тизимли яллиғланиш реакцияси синдроми, ҳомиладорлар ўлимининг асосий сабабларидан биридир. Ҳомиладорлик вақтида кўпинча гриппнинг асоратлари -бу ҳомилани йўқотиш синдроми (ҳомилани ўз -ўзидан тушиши, ҳомилани бачадонда нобуд бўлиши, муддатидан олдинги туғруқ). Бунинг сабаби гриппнинг эмбриотоксик таъсири ва интоксикацияси ва гипертермия фонида бачадон-плацента қон айланишини бузилиши ҳисобланади. Гриппни асоратли кечишида ҳомиладорликни ўз ўзидан тушиши 20-25%, муддатидан олдинги туғруқ -16,5% ни ташкил қилади.

Қатор тадқиқотларда трансплацента йўл орқали грипп вируси онадан ҳомилага ўтиш эҳтимоли кузатилган. Айрим текширишларда бундай трансплацента юқиш йўлининг алоҳида грипп субтипига боғлиқлиги кузатилган. Грипп билан касалланган ҳомиладорларда преэклампсия ва ўпка эмболияси каби асоратлар юз бериш эҳтимоли юқори. Бу ҳолатларнинг клиник белгилари грипп инфекциясининг асосий аломатлари билан ўхшаш: нафас олиш етишмовчилигини ривожланиши, тахипноэ, кўкрак қафасидаги оғриқ. Ҳомиладорлар қанча барвақт гриппга чалинса, ҳомиланинг органогенезига таъсир этиш хавфи шунча юқоридир.

Лекин шу билан бирга грипп инфекциясини ҳомилага таъсири туғрисидаги маълумот анча зиддиятлар туғдиради. Куён лаби (бўри жағи билан ва у сиз) патологияси, нерв найи ривожланиш нуқсони ва юрак туғма нуқсонлари билан статистик аҳамиятга эга боғлиқлик аниқланган. Айрим тадқиқотларда эса грипп ўтказган ҳомиладорларда, туғилган болаларида лейкопения, шизофрения, аутизм ва турли неврологик касалликлар, метаболик бузилишлар кузатилгани таъкидланган.

Ҳомила учун ҳаммасидан кўпроқ хавф бу ҳомиладорни иммун тизимини инфекцияга таъсирланишидан иборат бўлиб, хусусан, яллиғланиш цитокини Th1 ни ишлаб чиқарилиши ва комплементни фаоллашуви натижасида ҳомиланитиши хавфи пайдо бўлади. Ҳомиладорларни ҳомиладорликни II ва III триместрида грипп билан касалланиши туғма бош мия ёки орқа мия нуқсони, юрак-қон томир тизими аномалияси орасида боғлиқлик борлиги туғрисида маълумотлар мавжуд. Муаллифлар бу туғма мажруҳлик туғридан -туғри вирусни ҳомилага таъсири билан боғлиқ эмаслиги, балки грипп инфекцияси пайтида тана ҳароратини кўтарилиши бунга сабабчи эканлигини ва ҳароратни тушириш учун дори-дармон қўлланиши янги туғилган болаларда бу нуқсонларни камайишига олиб келган деб ҳисоблайдилар. Бошқа муаллифлар эса ҳомиладорлар ўтказган грипп билан болалардаги мия шиши, нейробластомалар орасидаги боғлиқликни аниқладилар.

Ҳомиладорлардаги гриппнинг иккиламчи асоратларига келсак, бунда ҳамма грипп билан касалланганлардагидек бактериял пневмония, ЛОР органлари томонидан асоратлар (гайморитлар, отитлар, фронтитлар, синуситлар, лакунар ва фолликуляр ангина), сепсис, шу билан бирга биргаликда кечувчи касалликлар (бронхиал астма, юрак-қон томир касалликлари, буйрак ва жигар касалликлари) бўлиши мумкин.

ЖССТ маълумотида кўра барча грипп билан оғирланганнинг тахминан 10%ида ва шу ташхис билан касалхонага ётқизилганларнинг 50%ида пневмония ривожланган. АҚШ да грипп билан касалхонага ётқизилганларнинг 40%и пневмония билан биргаликда кечганлиги қайд қилинган. Янги Зеландия ва Австралияда А(H1N1)грипп билан касалхонанинг интенсив терапия бўлимига ётқизилганларнинг 20%ида иккиламчи бактериял пневмония ташхиси қўйилган.

Ҳомиладорлик давридаги грипп бола тушишига, ҳомилани ўлимига, ҳаётга лаёқатсиз болани туғилишига ва кейинчалик ўлимига олиб келиши кузатишган. Масалан 1968-1969 йилларда туғилгандан сўнг ўлган болаларни ўпка ва мия тўқималаридан вирусни ажратишга муваффақ бўлинди. Гриппни ўтказган аёллар плацентасида ҳомилани салбий таъсир этувчи плацентар қон айланиши бузилганлигини аниқладилар (интервилл ёз бўшлиқ тромбози, плацентлар базал пластинкаси, киндик тизимчасига қон қўйилиш ўчоғи).

Кўп ҳолларда ҳомиладорликни тўхташига гипертония, капиллярит ва васкулитларга олиб келувчи грипп токсемиясига баъдан Пневмония билан асоратланган грипп ўтказган она ҳомиласи ва чақалоқларида кўпинча ҳомила ичи пневмонияси, церебрал ишемия, мия ичи қон қўйилиши, миокарднинг транзитор дисфункцияси ривожланади.

Гриппнинг оғир формаси билан касалланган ҳомиладорлар шу жумладан асоратланган оғир кечувчи пневмонияда комплекс мониторинг ва ўпканинг сунъий вентилляцияси замонавий аппаратура билан жиҳозланган интенсив терапия блокиннинг реанимация бўлимига ётқизилиши лозим. Бу бўлимлардаги ходимлар юқори малакали ёрдам кўрсатиш учун тайёрланган реаниматолог, терапевтлар (пульмонологлар), акушер-гинекологлар ва инфекционистлардан иборат бўлиши лозим.

Ҳар хил мамлакатларда А(H1N1)pdm09 грипп вируси келтириб чиқарган оғир грипп инфекцияси билан касалланган ҳомиладорларнинг ўлим ҳолатлари бир - биридан фарқ қилади. Кўрсаткичларга қараганда Нидерландияда пандемиянинг тўлиқ даврида бирор-та ҳам ўлим ҳолати ҳисобга олинмади. Худди шу пайтда Европанинг бошқа мамлакатларида ҳомиладор аёлларни гриппдан ўлиш кўрсаткичлари 2009-2010 йилларда 0,7% (Греция) дан 6,9% (Буюк британия)гача. Пандемиянинг тўлиқ даврида Англияда ҳомиладорлар ўлими 10000 клиник ҳолатга 9 нафарга тенг бўлди. Австралия ва АҚШ да пандемия туфайли юз берган барча ўлим ҳолатларидан ҳомиладор аёлларнинг ўлим ҳолати 1,6% дан 16% гачани ташкил қилди. Россияда бу кўрсаткич 0,22-0,3% бўлди. Кўпинча ўлим ҳолатлари гестациянинг III триместрида кузатишган.

Клиник амалиёт нуқтаи назаридан кўпгина мураккаб ва оғир бўлмаган ҳолатларда ЎРК фақатгина симптоматик терапияга муҳтож бўлади. Гриппга келганда эса унда бу инфекция учун профилактик вакциналаш мавжуд. Вакциналар ўзига хос микроорганизмлар

бўлганлиги учун ҳар йили янгиланади ва ҳар доим ҳам муомиладаги микроорганизмлар билан бир-бирига тўғри келмайди, гриппдан тўлиқ ҳимояланишни имкони йўқ.

Бугунги кунда гриппни даволаш учун дори-дармонларнинг иккита асосий гуруҳлари мавжуд: адамантан ҳосилалари ва нейраминидаза ингибиторлари. Грипп вирусининг чидамлилиги жуда тез ҳосил бўлиши сабаб адамантан ҳосилалари камдан-кам ишлатилади. Грипп вирусидан кўпроқ қўлланиладиган дори-дармон синфи бу нейраминидаза ингибиторлари ҳисобланади, бироқ вирус мутациясининг юқори даражада юз бериши вирусга қарши дори-дармонлардан фойдаланишни чегаралайди. Ҳомиладор аёллар грипп асоратлари ривожланиш хавфи юқори бўлган гуруҳга мансублигини ҳисобга олиб уларга этиотроп терапия тайинлаш мажбурийлиги кўрсатилган. Вирусга қарши дори-дармонларни эртароқ тайинлаш (касалик бошланганидан бошлаб 24 - 48 соат ичида мақсадга мувофиқ) тавсия қилинади. Бунинг учун грипп вирусини аниқлаш учун тест натижаларини кутиши шарт эмас, чунки салбий экспресс-тест грипп ташхисини инкор қилмайди. Дори-дармонларни танлаш масаласига келсак, ҳозирги пайтда ҳомиладорларни даволаш учун ЖССТ томонидан тавсия қилинган энг самаралиси нейраминидаза ингибиторларидир. Ҳомиладорларда гриппнинг асоратсиз кечишида бактерияга қарши терапия қоида бўйича талаб қилинмайди. Асоратлар пайдо бўлганда (синуситлар, пневмония, отитлар, иккиламчи менингитлар), бошланишида бактерия агентлари келтириб чиқарган ЎРК даврида бактерияга қарши дори-дармонларни қўллаш кўрсатма қилинган. Ҳомиладорлик вақтида пенициллинлар, шу жумладан цефалоспоринлар тайинлаш ҳомила учун хавфсиздир.

Дастлабки этиотроп терапияни тўғри танлаб олиш учун аниқ бўлган нозологияни тез ва аниқ ташхислаш муҳимдир. Фақат клиник-эпидемиологик маълумотларга таяниб, кўпинча муайян этиологик агентни аниқлаш имконсиз, шу сабабли лаборатория ташхиси жуда муҳим рол ўйнайди. Даволовчилар учун замонавий вирусга қарши терапия нуқтаи назаридан қайси вирус уйғотувчи билан иш олиб бораётганини билиши жуда муҳимдир. Беморларда интенсивкацион ва катарал синдром сабаби грипп вируси ёки бу ЎРВИни бошқа турибўлади. Мумкин бўлган бактериял табиатли ЎРК қўзғатувчилар орасида ёки ЎРВИнинг иккиламчи асоратларида бактерияга қарши терапияни беморга мос рационал танлаш учун қўзғатувчини аниқлаш ҳам муҳимдир. Шундай қилиб, беморларнинг бир қатор гуруҳларида (айниқса ҳомиладорлар орасида) замонавий ва аниқ этиологик ташхиссиз терапияни оптималлаштириш имкони йўқ.

Ҳозирги пайтда ЎРК қўзғатувчиларини аниқлаш учун турли усуллар ишлатилади, жумладан: култураль, иммунофлуоресценция, иммунофермент анализ (ИФА), молекуляр-генетик, ҳамда моноклонал анти-теладан фойдаланиш. Културал усуллар бактериял табиатли ЎРК қўзғатувчиларни ташхислаш учун қўлланилади ва ЎРК вирус этиологиясини ташхислаш учун яроқсиздир. Замонавий микробиологик лабораториялар ихтиёрида селектив озуқа муҳитлар бор, турли бактерия ва замбуруғли қўзғатувчиларни аниқ турлари бўйича солиштиришга имкон берувчи автоматик ва ярим автоматик микробиологик анализаторлар мавжуд.

Културал усулларини қўллашда (MALDI-TOF) матрицали - фаоллаштирилган дезорбцион -лазерли

вақт тезўтувчи ионизацион -спектрометрли методини пайдо бўлиши билан сезиларли силжиш юз берди. XXI аср бошларида MALDI-TOFMS ташхис усули озик моддалари муҳтида ажратиб олинган микроорганизмлар идентификациясида култураль тадқиқотларни кескин арзонлашишига ва тадқиқотларни вақтини қисқартишига олиб келиб, етакчи усул ва замонавий лабораториянинг ажралмас қисми бўлиб қолди, клиника врачларига зарур бўлган "бир зумлик микробиология" кириб келишини сезиларли даражада яқинлаштирди MALDI-TOFMS ёрдамида фақатгина тоза ажратиб олинган қўзғатувчини эмас, биоматериалдаги, масалан сийдикда ва мусбат гемокультурада қўзғатувчиникайси турга мансублигини аниқлаш мумкин. Културал усулларнинг афзаллиги: тадқиқотларнинг специфиглиги, ажратилган қўзғатувчиларни бактерияга қарши ва вирусга қарши дори-дармонларга таъсирчанлигини аниқлаш имкониятининг мавжۇлиги. Бундан ташқари, културал усуллар билан фақатгина тирик микроорганизмлар аниқланади.

Иммунофлуоресценция усули ЎРК нинг вирусли қўзғатувчисини дифференциал ташхислаш учун қўлланади, флуоресцентли ранг билан боғланган, организмда антигенлар пайдо бўлиши билан юзага келадиган ва уларни таъсирини йўқотадиган моддаларни (антителларни) қўллашга асосланган. Усулни қўллашни икки хил варианты бор: тўғридан-тўғри ва аксинча. Усул юқори нафас олиш йўллари шиллиқ пардасидан олинган суртмада ЎРВИ этиологияларини тез аниқлаш учун кенг қўлланилади. Натижалар деярли 2-4 соатдан сўнг бериледи. Иммунофлуоресценция усули ўртача сезувчанлик ва юқори ўзига хосликка эга. Иммунофлуоресценцияасосидаги тестлар (РИФ, ПИФ, РПИФ ва бошқ) грип্প вируслари антигенлари, респиратор-синтициаль вирус, аденовируслар, парагрипп ва бошқа вирусларни аниқлаш учун қўлланади.

Моноклонал антитела (МКА) вирус антигенларини аниқлаш учун ишлатилади ва иммун тўқималари ишлаб чиқарадиган таркиби жиҳатдан бир хил ва ўзига хос хусусиятли бир хил антигенга тегишли антителаларни ифодалайди. МКА деярли барча табиий антигенларга қарши ишлаб чиқарилиши мумкин (антитела уни ўзига хос боғлаб туради) ва шу моддани аниқлаш учун қўлланилади. Моноклонал антитела қўлланишининг афзаллиги: ўзига хос кўресткичларнинг юқорилиги ва вирус антигенларини аниқлаш, ташхислаш усулларининг ўта сезгирлигидир.

Охирги йилларда биотехнология грип্প ИТИ лабораториясида маълум давр ичида биринчи даражада аҳамиятли бўлган грип্প вирусининг гемаглютинин ва нуклеопротеин молекулалар вариабель ва консерватив сайтга йўналтирилган МКАни гибрид-продуцентларини илмийтадқиқот ишлари бажарилди МКАни замонавий юқори аниқликдаги сезувчан ташхислаш тест-тизими, шу жумладан "касалнинг тўшагида" ташхислаш ва қарор қабул истиқболли илмий тадқиқотлар асоси ҳисобланади. Бундай тест-тизимлар шу жумладан грип্প вирусининг мумкин бўлган эволюцион ривожланишини кузатиб бориш ҳамда уларни лаборатория шароитида ўзгарувчанлиги ташхислаш моделини яратиш учун мўлжалланган. МКА асосида А грип্প вируси остки турларини, (H1, H3) мавсумий ва потенциал пандемик штаммлар (H2, H5, H7 ва H9 субтиплар), грип্প вируси В типининг Викториан ва Ямагат эволюцион штамлари ҳамда бошқа ЎРК вирусли қўзғатувчиларини (аденовируслар, РСВ ва

парагриппоз вируслар) идентификацияқилиш тизими ишлаб чиқилди. Вирусларни тез ташхислаш учун, биринчи навбатда, грип্প вирусларини ташхислашда экспресс-тестлар фаол қўлланилади. Замонавий экспресс-тестлар А ва В грипппнинг респиратор намуналарида вирусли нуклеопротеид антигенларни идентификация қилиши ва натижани сифатли (ижобий ва салбий) ифодалаши мумкин. Экспресс-тестлар бошқа усулларга қараганда чекланган сезувчанликка эгадирлар, тестларнинг салбий натижаларини айниқса грипппни тарқалиб авж олиш вақтида ёлгонсалбий натижалар чиқишини ҳисобга олиб эҳтиётлик билан талқин қилиш жоиз. Гриппни экспресс-ташхислаш учун тўғридан-тўғри врачни хонасида бажариш мумкин бўлган кўпгина ташхислаш тестлари қўзғатувчини идентификациялаш 50-70% сезувчанлигига ва тахминан 90% спецификликка эга. Аҳоли орасида грип্প фаоллигининг энг юқори ҳолатида ёлгонсалбий натижалар ёлғонижобий натижаларга қараганда тез-тез учрайди. Бироқ чекланган сезувчанлиги сабабли бир онда ўтказиладиган ташхислаш тестининг салбий натижасига кўра бошқа гриппп бўлиши мумкинлигитўғрисида дарак берувчи симптомлари бор бўлган беморларда грипппни йўқлигини ҳулоса қилишга шошилмаслик зарур. Шунинг учун агар касалликни клиник кўриниши беморни гриппп билан касалланганликда гумон қилишга асос берса, экспресс-тестнинг салбий натижаларини борлигига қарамасдан вирусга қарши терапияни кечиктирмаслик керак. Респиратор намунали грипппга кейинги текширувлар молекуляр-генетик усуллар ёрдамида олиб борилиши мумкин

Экспресс-тестларнинг афзаллиги: юқори ўзига хослиги(90% гача), грипппга тест бажаришни тезлиги(15 минутдан камроқ), бажаришни оддийлиги. Камчилиги: тест сезувчанлигининг пастлиги(50-70%), грипппни тарқалиб юқори авж олиш вақтидаёлгонсалбий натижалар пайдо бўлиши мумкин, А грипппи вирусли антигенларини аниқлашга қараганда В грипппи вирусли антигенларини аниқлаш учун экспресс-тест сезувчанлиги паст

Ҳозирги вақтда ЎРК қўзғатувчиларини идентификацияқилиш учун 2 та катта гуруҳни ўз ичига олган молекуляр-генетик усуллар кенг қўлланилади: полимераз занжир реакцияси (ПЗР)га асосланган усул ва ДНК/РНК нуклеотидли қаторлар хусусияти билан боғлиқ усуллар. Биринчи усулга: оддий ПЗР-тахлил/ПЗР тескари транскрипция ўтказиш билан, ПЗР-тахлил/ПЗР реал вақт режимида тескари транскрипция ўтказиш билан ва мультиплекс ПЗРларкиритилади. Иккинчи гуруҳга-нуклеин кислоталарни молекуляр гибридлаш, секвенирлаш, нуклеин кислоталар изотермик ва илмоқли изотермик амплификация усуллари киритилади.

Оддий ПЗР-тахлил фақат ДНКси бор микроорганизмлар, буларга кирувчи ҳамма бактериялар, ЎРКга олиб келувчи одам грипппининг кам сонли вирусларида қўлланилади. РНКси бор вирусларни РНК қисмларини аниқлаш учун оддий ПЗР-тахлил модификацияси - ПЗР-тахлил тескари транскрипция реакцияси (ТТ-ПЦР) ўтказиш қўлланади. Бу тахлил юқори аниқликда кераклича тез ЎРК ни вирус қўзғатувчиларини дифференциал ташхислаш имконини беради. Энг тез молекуляр-генетик тахлиллар натижани етарлича юқори сезувчанлик ва ўзига хос тарзда тахминан 20-30 минутдан сўнг беришга қодир. Усул А грипппи вирусини идентификация қилиш учун фаол

қўлланилади. ТТ-ПЗР асосида грипп вирусини молекуляр субтиплаш усули ишлаб чиқилган бўлиб, ундан фаол фойдаланилмоқда. Охириги йилларда одатий ПЗР-таҳлил кўпроқ қулай ПЗРни амалга ошириш-реал вақт режимидаги ПЗР усули билан фаол алмаштирилмоқда. Вирусга қарши даволаш ПЗР-тадқиқотларининг сезгирлигини ўзгартирмапти. Шу сабабли тадқиқотнинг ижобий натижаси ҳар доим тирик вирус борлигини кўрсатади (репликацияни) ва ҳар доим ҳам даволанувчи атрофдагилар учун касал юктирувчилигини билдирмайди. ПЗР эпидемия пайтида ҳам, ЎРВИ билан касалланиш паст бўлган вақтида ҳам камдан-кам ёлгонсалбий ва ёлғонижобий натижалари билан тавсифланади. Бошқа тестларга қараганда ПЗР ёрдамида грипп вирусини идентификация қилишни касаллик бошланишидан бошлаб узоқ вақт мобайнида бажариш мумкин. Яна шундайки, касаллик бошланишидан олинган ажраладиган бурун/оғиздан олинган суртма бошланғич 48-72 соат мобайнида энг аниқ натижа беради. Бу касалланишни бошланғич 4 суткаси давомида юқори нафас йўллари зарарланишидагрипп вирусининг интенсив репликацияси билан боғлиқдир. Қуйи нафас олиш йўллари ҳам зарарланган беморларда вирус таъсири юқори бўлиб, узоқ вақт сақланади. Бурундан олинган суртма натижаси оғиздан олинган суртманатижасига қараганда яхши маълумот беради.

Нуклеин кислоталарнинг гибридлаш замонавий қўллаш усуллари иккинчи гуруҳдан ДНК-микрочиплар ҳисобланади. РНК учун бир қатор ҳолатларда аввал тескари транскрипция ўтказилади, бироқ РНК билан ишловчи чиплар ҳам мавжуд. Микрочиплар афзаллиги бир вақтда кўп сонли (бир неча минггача) тадқиқотларни таҳлил қилиш ва тадқиқотнинг арзонлиги ҳисобланади. ЎРК қўзғатувчиларини аниқлаш имконини берувчи турлича кўп сонли ДНК-чиплари мавжуд.

Бактерияларни кўриниш ва ички кўринишлар идентификацияси учун нуклеин кислоталар (ДНК/РНК)ни секвенирлаш, ёхуд уларнинг нуклеотид кетма-кетлигини аниқлаш усуллари орасида ҳозирги пайтда Сенгер бўйича секвенирлашдан фаол фойдаланилади. Усул идентификациялашни "олтин стандарт"и ҳисобланадигана рибосомаль РНК ёки оқсилларни кодловчи генлар бўлмаларини нишонли секвенирлаш йўли билан ўтказилади. Кўпинча 16S рРНК ни кодловчи геннинг гипервариабель бўлмалари ёки бу геннинг тўлиқ кетма-кетлиги қўлланилади. Ички кўринишларда изолятларни типларга ажратиш учун микроорганизмлар сиквенс-типларга ажратиш мультитокус усули кенг қўлланилиб, унинг ташхислаш мақсадларида қўлланиши учун энг катта камчилиги - бажаришни узоқ давом этишидир (бир неча сутка).

Кейинги пайтларда Сенгер усули катта миқдордаги нуклеин кислоталарни нисбатан жуда тезликда ва арзон таннарх билан бажариш имкониятини ҳамда тадқиқотчиларга маълумотларнинг катта массивини ҳавола қиладиган юқори самарали секвенирлаш технологияси (Next Generation Sequencing, NGS) билан сиқиб чиқарила бошлади. Бу усул молекуляр маркерларни M2 ионли каналлар блокаторларига ва A H5N1 грипп вирусларида NA-ингибиторларга бардошлилигини аниқлаш, NA-ингибиторларга бардош берувчи нуктавий мутацияларни тез аниқлаш учун ишлаб чиқилган.

Нуклеин кислоталар изотермик амплификация усули ДНК ўхшаш кетма-кетлигиширокида сайланма тарзда РНКни ўзига хос кетма-кетлигини амплифицирлаш ноёб имкониятига эгадир, бу эса уни қўллашнинг янги соҳаларини аниқлайди: вируслар сақловчи РНК ташхиси, бактериал ва вирус генлари экспрессиясини ўрганиш, 16S рРНК ни аниқлашга асосланган бактериал инфекцияларни ташхислаш. Усулнинг асосида нуклеин кислота ўзига хос қисмини иккита ўзига хос праймерлар ва учта ферментлар ёрдамида аниқлаш ётади: тескари транскриптазлар, РНКазлар, Н ва РНК-полимераза. Усул барча таниқли А қуш гриппи штамлари ҳамда бошқа вируслар (РСВ, одам метапневмовируси)ни табақлаштириш имконини беради.

Сиртмоқли изотермик-амплификация усули -яна бир вируслар ва бактерияларни кўриниши бўйича идентификациялаш бўлиб, бунда юқори ўзига хослик билан доимий ҳарорат шароитида самарадорлик ва тезлик билан ДНК бўлмасини иккилантириш юз беради. Усул тескари транскрипция билан биргаликда қўлланда РНК кетма-кетлики юқори самара билан амплифицирлаши мумкин. Бу усул қўзғалиш фаоллиги юқори бўлган ДНК-полимераза ва тўртта махсус яратилган праймерни қўллаш пайтида қўзғатилган ДНК занжирини автоматик синтезига асосланган. Реакция изотермик шароитда юз беради, чунки занжирлар денатурацияси уларни қўзғалиши сабаб юз беради. Сиртмоқли изотермик-амплификация усули билан турли микроорганизмларни идентификациялаш мумкин: вируслар, бактериялар ва хатто оддий ҳайвонларини ҳам. Усул H5N1 ва бошқа грипп вирусларини аниқлашда юқори сезувчанлик ва тезликка эга.

Шундай қилиб ЎРК қўзғатувчиларини дифференциал ташхислаш учун кўп сонли ҳар хил тестлар ишлаб чиқилган. Уларни асосида тезлиги билан фарқланувчи, сезувчанлик кўрсаткичлари ва ўзига хослиги, нархи ва лабораториялар жиҳозланишига ва ходимларининг малакасига талаби бўлган усуллар ётади. Экспресс усуллар фойдаланишда оддий, тез ва арзон, бироқ сезувчанлиги ва ўзига хослиги унчалик юқори эмас (50-70% ва 90% гача мос равишда).

Этиотроп терапиянинг ишлаб чиқиши ва янги воситалари пайдо бўлиши даврида ва асоратларнинг маъқул антибиотикотерапияси зарурлигида аниқ ва тез ташхислаш масаласи жуда кескин туради, айниқса асоратлар оғир кечадиган ва бактериал кучли инфекцияланувчи беморларнинг гуруҳида, биринчи навбатда, ҳомиладорларда долзарбдир, шунинг учун кўпгина ЎРК ни дифференциал ташхислаш усулларнинг мавжудлигига қарамасдан акушерликда ишлатиш учун мослаштирилган комплекс тест панелига зарурат пайдо бўлди. Бундай панель қурама (ҳар-хил комбинацияларда тузилган) ва ЎРКни қўзғатувчи вирусларни ҳам, бактериал табиатли асосий қўзғатувчиларни ҳам солиштириб аниқлаш (идентификациялаш) имкониятига эга бўлиши керак. Ҳисоблаш мумкинки, бундай панель скрининг тадқиқотлар асосида ҳомиладор ва туғадиган аёлларга ёрдам кўрсатиши, вируслар келтириб чиқарган касалликларни дарҳол ташхислаш, вирусга қарши, бактерияга қарши ёки комплекс этиотроп ЎРК терапиясини ўз вақтида ва тўғри тайинлаш ва ўзгартрилишига ёрдам беради. Ҳомиладорларни грипп оғир кечувчи хатар гуруҳига киришини, уларда ҳомиладорлик даврининг ошишига қараб грипп вирусига мойиллик ҳам ошиб боришини эътиборга олиб, ҳоми-

ладор ва туғадиган аёлларга ёрдам кўрсатиш ташкилотларида ҳар йилги эпидемия юз бериш вақтида уларни грипп билан касалланишни олдини олиш фақатгина тадқиқотларни автоматлаштиришга мўлжалланган, комплекс ташхислаш тест-панелидан фойдаланиб ўз вақтида касалликни ташхис қилиш йўли билан енгиш мумкин бўлган муҳим муаммо ҳисобланади.

Адабиётларни ўрганиш натижасида, шуни хулоса қилиб этишимиз мумкинки, комплекс ташхислаш панели бактериял ва вирусли агентларни идентификациясида ташқари, гриппнинг қўзғатувчилари штамларини дифференцирлаш тўғрқ комплексларида касалликни тарқалишини келиб чиқишини, ҳамда вирусга қарши асосий дори-дармонларни вирусларга чидамлиликини дарҳол аниқлаш, вирусга қарши дори-дармонларни тўғри, мувофиқ таъминлаш ва вирусга қарши терапияга ўзгартиришларни киритиш буйича эпидемиологик тадқиқотлар олиб боришни таъминлаши лозим.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР:

- Sappenfield E., Jamieson D.J., Kourtis A.P., et al. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases // *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013. Vol. 2013. P. 752852.
- Lanari M., Vandini S., Arcuri S., et al. The use of humanized monoclonal antibodies for the prevention of respiratory syncytial virus infection // *Clinical and Developmental Immunology*. 2013. Vol. 2013. P. 1-9.
- Bhuyan G.S., Hossain M.A., Sarker S.K., et al. Bacterial and viral pathogen spectra of acute respiratory infections in under-5 children in hospital settings in Dhaka city // *PLOS One*. 2017. Vol. 12, N 3. P. e0174488.
- Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Герасимов А.Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в 2015-2016 и 2016-2017 гг. // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2017. Т. 16, № 4. С. 4-13.
- Kister G.S. Morphology and mechanisms of prenatal and perinatal viral infections // *EURO Rep Stud*. 1985. Vol. 93. P. 3-16.
- Skehel J.J., Wiley D.C. Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin // *Annu Rev Biochem*. 2000. Vol. 69. P. 531-569.
- Li Z., Ren A., Liu J., et al. Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects a population-based case-control study in Northern China // *Birth Defect Res Clin Mol Teratol*. 2007. Vol. 2. P. 225-300.
- Шехтман М.М., Положенкова Л.А. Острые респираторные заболевания у беременных // *Гинекология*. 2005. Т. 7, № 2. С. 96-99.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity - United States, September 28, 2008 - April 4, 2009, and composition of the 2009-10 influenza vaccine // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009. Vol. 58, N 14. P. 369-374.
- Cox S., Posner S., Pheeters M. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season // *Obstet. Gynecol*. 2000. Vol. 107. P. 1315-1322.
- Van Kerkhove M.D., Vandemaële K.A., Shinde V., et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis // *PLoS Med*. 2011. Vol. 8, N 7. P. e1001053.
- Hartert T.V., Neuzil K.M., Shintani A.K., et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season // *Am J Obstet Gynecol*. 2003. Vol. 189. P. 1705-1712.
- Припутневич Т. В., Ачкасова Е. Н., Чубаров В. В. и др. Острые респираторные заболевания и грипп в современном акушерстве: эпидемиологические особенности и проблемы диагностики: обзор литературы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (3): 89-97. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-89-97>.
- Киселев О.И. Иммуносупрессия при беременности и грипп // *Вопросы вирусологии*. 2012. № 6. С. 5-9.
- Кузьмин В.Н. Варианты течения гриппа во время беременности. Современные подходы к диагностике, лечению и акушерская тактика // *Лечащий врач*. 2015. № 12. С. 20-24.
- Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа A(H1N1)pdm у беременных // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014. № 1. С. 66-73.
- Климов В.А. Инфекционные болезни и беременность. М.: МЕДпресс-информ; 2009.
- Şetinkaya M., Şkan H., Şelebi S., et al. Human 2009 influenza A (H1N1) virus infection in a premature infant born to an H1N1-infected mother: placental transmission? // *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2011. Vol. 53, N 4. P. 441-444.
- Mollura D.J., Asnis D.S., Cornetta R., et al. Imaging findings in a fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1) // *American Journal of Roentgenology*. 2009. Vol. 193, N 6. P. 1500-1503.
- Kanellopoulos-Langevin C., Caucheteux S.M., Verbeke P., et al. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: role of inflammatory mediators at the feto-maternal interface // *Reprod Biol Endocrinol*. 2003. Vol. 1. P. 121.
- Acs N., Banhid F., Puho E., et al. Pregnancy complications and delivery outcomes of pregnant women with influenza // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006. Vol. 19. P. 135-140.
- Афиногенова В.П., Кыткы О.В. Грипп и беременность // *Лечащий врач*. 2010. Т. 11. С. 9-11.
- Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M., et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009 // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 361, N 20. P. 1935-1944.
- The ANZIC Influenza Investigators. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 361. P. 1925-1934.
- Орехов К.В. Внутритрунные инфекции и патология новорожденных. М.: Медпрактика; 2002. С. 211-215.
- ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women: ECDC Technical report // *European Centre for Disease Prevention and Control*. Stockholm: ECDC. 2012. P. 68.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths and hospitalizations related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) - Greece, May 2009 - February 2010 // *Morb Mortal Wkly Rep*. 2010. Vol. 59, N 22. P. 682-688.
- Nguyen-Van-Tam J.S., Openshaw P.J.M., Hashim A., et al. Risk factors for hospitalization and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009) // *Thorax*. 2010. Vol. 65, N 7. P. 645-651.
- Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации. Москва; 2014.
- Shiley K.T., Nadolski G., Mickus T., et al. Differences in the epidemiological characteristics and clinical outcomes of pandemic (H1N1) 2009 influenza, compared with seasonal influenza // *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010. Vol. 31, N 7. P. 676-682.
- Dong G., Peng C., Luo J., et al. Adamantane-resistant influenza A viruses in the world (1902-2013): frequency and distribution of M2 gene mutations // *PLOS One*. 2015. Vol. 10, N 3. P. e0119115.
- Sanjuán R., Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation // *Cell Mol Life Sci*. 2016. Vol. 73, N 23. P. 4433-4448.
- Zaraket H., Saito R., Suzuki Y., et al. Genetic makeup of adamantane-resistant and oseltamivir-resistant human influenza A/H1N1 viruses // *J Clin Microbiol*. 2010. Vol. 48, N 4. P. 1085-1092.
- Yuan S., Wen L., Zhou J. Inhibitors of influenza A virus polymerase // *ACS Infect Dis*. 2018. Vol. 4, N 3. P. 218-223.
- Zhang J., Hu Y., Musharrafieh R.G., et al. Focusing on the influenza virus polymerase complex: recent progress in drug discovery and assay development // *Curr Med Chem*. 2018. Vol. 25.
- Сорокин Е.В., Лукачев И.В., Мещерякова А.К. и др. Профилактика осложнений у беременных с легкой и средней тяжестью течения острых респираторных инфекций // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018. Т. 17, № 1. С. 62-73.
- Wilkins C.L., Lao J.O. Identification of microorganism by mass-spectrometry. Hoboken: John Wiley and Sons Inc; 2005.
- Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р. Масс-спектрометрия - новое слово в клинической микробиологии // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016. Т. 61, № 12. С. 842-848.
- Носик Н.Н., Стаханова В.М. Лабораторная диагностика вирусных инфекций // *Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия*. 2000. Т. 2, № 2. С. 70-78.
- Сорокин Е.В., Царева Т.Р., Соминина А.А. и др. Эпитопный анализ молекулы гемагглютинаина вирусов гриппа В викто-

- рианской линии // Вопросы вирусологии. 2014. № 6. С. 27-31.
41. Сорокин Е.В., Царева Т.Р., Соминина А.А. и др. Эпитопное картирование молекулы гемагглютинина вирусов гриппа в линии Ямагата с использованием моно-клональных антител // Фундаментальные исследования. 2014. № 9. С. 100-104.
42. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. СПб.: СпецЛит; 2002.
43. Ali T., Scott N., Kallas W., et al. Detection of influenza antigen with rapid antibody-based tests after intranasal influenza vaccination (FluMist) // Clin Infect Dis. 2004. Vol. 38, N 5. P. 760-762.
44. Balish A., Garten R., Klimov A., et al. Analytical detection of influenza A(H3N2)v and other A variant viruses from the USA by rapid influenza diagnostic tests // Influenza Other Respi Viruses. 2013. Vol. 7, N 4. P. 491-496.
45. Wang R., Taubenberger J.K. Methods for molecular surveillance of influenza // Expert Rev Anti Infect Ther. 2010. Vol. 8, N 5. P. 517-527.
46. Wang R., Soll L., Dugan V., et al. Examining the hemagglutinin subtype diversity among wild duck-origin influenza A viruses using ethanol-fixed cloacal swabs and a novel RT-PCR method // Virology. 2008. Vol. 375, N 1. P. 182-189.
47. Moore C.L., Smagala J.A., Smith C.B., et al. Evaluation of MChip with historic subtype H1N1 influenza A viruses, including the 1918 'Spanish Flu' strain // J Clin Microbiol. 2007. Vol. 45, N 11. P. 3807-3810.
48. Huang Y., Tang H., Duffy S., et al. Multiplex assay for simultaneously typing and subtyping influenza viruses by use of an electronic microarray // J Clin Microbiol. 2009. Vol. 47, N 2. P. 390-396.
49. Motro Y., Moran-Gilad J. Next-generation sequencing applications in clinical bacteriology // Biomolecular Detection and Quantification. 2017. Vol. 14. P. 1-6.
50. Chen H.T., Zhang J., et al. Development of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification for rapid detection of H9 avian influenza virus // J Virol Methods. 2008. Vol. 151, N 2. P. 200-203.

Келиб тушган кун 09.09. 2020