

KRUPOZ PNEV MONIYANING KELIB CHIQISH SABABLARI

Akbarova Muruvvat Sobirovna

Toshkent Davlat tibbiyot universiteti 2-sonli Bolalar Kasalliklarining

Propedevtikasi kafedrası assistenti

<https://orcid.org/0000-0002-1772-4430>

Ashurova Dilfuza Toshpulatovna

Ilmiy raxbar: Toshkent Davlat tibbiyot universiteti 2-sonli Bolalar Kasalliklarining

Propedevtikasi kafedrası mudiri, professor

0009-0009-4001-8735

Annotatsiya: Krupoz pnevmoniya (lobar pnevmoniya) o'pkaning butun bo'lagini qamrab oluvchi massiv konsolidatsiya va klassik to'rt bosqichli patomorfologik o'zgarishlar bilan kechadigan eng og'ir bakterial pnevmoniya shakllaridan biri hisoblanadi. Hozirgi kunda ham asosiy qo'zg'atuvchisi *Streptococcus pneumoniae* bo'lib qolmoqda (vaksinatseyagacha davrda 70–90%, zamonaviy kohortalarda 40–60% tasdiqlangan holatlarda). Biroq, yuqori sezuvchan molekulyar usullar (multipleks real-time PZR, metagenomik sekvenslash) shuni ko'rsatdiki, og'ir konsolidatsiyalovchi pnevmoniylarning ko'pchiligida bir vaqtning o'zida bir nechta patogen – *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, anaeroblar va respirator viruslar ishtirok etadi. Ushbu ishda pnevmokokkning virulensiya mexanizmlari (polisaxarid kapsula, pnevmolizin, yuzaki oqsillar CbpA, PspA, PspC, autolizin, neyraminidazalar, pili), xost genetik polimorfizmlari (IRAK4, TIRAP, NF- κ B, FCGR2A), virus-bakteriya koinfeksiyalari va patogenlarning miqdoriy yuklamasi (quantitative load) klassik krupoz ko'rinishning shakllanishidagi roli chuqur tahlil qilinadi. Antibiotiklar va keng qamrovli kon'yugat vaksinalar (PKV13/15/20) davrida hamda klassik to'rt bosqichli morfologiya faqat cheklangan holatlarda saqlanib qolayotganining molekulyar va immunologik sabablari maxsus yoritiladi.

Kalit so'zlar: krupoz pnevmoniya, *Streptococcus pneumoniae*, virulensiya, polimikrob infeksiya, bosqichlilik, tug'ma immunitet, vaksinatseyiya.

Abstract: Croupous pneumonia (lobar pneumonia) is one of the most severe forms of bacterial pneumonia, characterized by massive consolidation involving an entire lung lobe and a classic four-stage pathomorphological change. *Streptococcus pneumoniae* remains the main causative agent today (70–90% of confirmed cases in the pre-vaccination period, 40–60% in modern cohorts). However, highly sensitive molecular methods (multiplex real-time PCR, metagenomic sequencing) have shown that in most cases of severe consolidating pneumonia, several pathogens are simultaneously involved - *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, anaerobes, and respiratory viruses. This work provides an in-depth analysis of the role of pneumococcal virulence mechanisms (polysaccharide capsule, pneumolysin, surface proteins CbpA, PspA, PspC, autolysin,

neuraminidases, pili), host genetic polymorphisms (IRAK4, TIRAP, NF- κ B, FCGR2A), viral-bacterial coinfections, and pathogen quantitative load in the formation of the classic croupous appearance. The molecular and immunological reasons for the preservation of the classic four-stage morphology only in limited cases in the era of antibiotics and broad-spectrum conjugate vaccines (PKV13/15/20) are specifically highlighted.

Keywords: croupous pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*, virulence, polymicrobial infection, stage, innate immunity, vaccination.

Аннотация: Крупозная пневмония (долевая пневмония) — одна из наиболее тяжелых форм бактериальной пневмонии, характеризующаяся массивной консолидацией, поражающей всю долю легкого, и классическими четырехстадийными патоморфологическими изменениями. *Streptococcus pneumoniae* остается сегодня основным возбудителем (70–90% подтвержденных случаев в довакцинационный период, 40–60% в современных когортах). Однако высокочувствительные молекулярные методы (мультиплексная ПЦР в реальном времени, метагеномное секвенирование) показали, что в большинстве случаев тяжелой консолидирующей пневмонии одновременно участвуют несколько патогенов *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, анаэробы и респираторные вирусы. В данной работе представлен углубленный анализ роли механизмов вирулентности пневмококков (полисахаридная капсула, пневмолизин, поверхностные белки CbpA, PspA, PspC, аутолизин, нейраминидазы, пили), генетических полиморфизмов хозяина (IRAK4, TIRAP, NF- κ B, FCGR2A), вирусно-бактериальных коинфекций и количественной нагрузки патогена в формировании классической крупозной картины. Особое внимание уделено молекулярным и иммунологическим причинам сохранения классической четырехстадийной морфологии лишь в ограниченных случаях в эпоху антибиотиков и конъюгированных вакцин широкого спектра действия (PKV13/15/20).

Ключевые слова: крупозная пневмония, *Streptococcus pneumoniae*, вирулентность, полимикробная инфекция, стадия, врожденный иммунитет, вакцинация.

Kirish

Krupoz pnevmoniya Gippokrat davridan ma'lum bo'lib, XIX asrda Laennek, Rokitanskiy va Virxov tomonidan batafsil tasvirlangan. Uning to'rt klassik bosqichi giperemiya, qizil gepatizatsiya, kulrang gepatizatsiya va rezolyutsiya tibbiyot adabiyotlarida o'tkir yallig'lanishning eng muhim namunasi sifatida o'rin olgan. XIX–XX asrlar bo'yida kasallikning asosiy qo'zg'atuvchisi *Diplococcus pneumoniae* (hozirgi *Streptococcus pneumoniae*) ekanligi aniq isbotlandi. Shu bilan birga, allaqachon o'sha davrda *Klebsiella pneumoniae* (Fridlender tayog'chasi), stafilokokk va A guruh streptokokki bilan bog'liq istisnalar qayd etilgan edi.

XXI asrda vaziyat tubdan o'zgardi. Pnevmonokokk kon'yugat vaktsinalarining keng joriy etilishi vaktsina serotiplari bilan bog'liq og'ir shakllarni keskin kamaytirdi, lekin bir vaqtning

oʻzida vaktsina qamrab olmagan serotiplar va boshqa bakteriyalarning ulushini oshirdi. Yuqori sezuvchan molekulyar diagnostika usullari paydo boʻlishi bilan yaqqol koʻrindi: ogʻir konsolidatsiyalovchi pnevmoniyalarning aksariyatida bir vaqtning oʻzida bir nechta patogen aniqlanadi. Shunga qaramay, klassik krupoz pnevmoniya butun boʻlakni qamrab oluvchi, aniq bosqichli kechuvchi shakl hali ham uchraydi, ayniqsa vaksinalanmagan shaxslarda, keksalarda, birga kasalliklari bor bemorlarda va vaktsinatsiya qamrovi past boʻlgan mintaqalarda.

Ushbu maqolaning maqsadi – zamonaviy molekulyar, immunologik va klinik-epidemiologik maʼlumotlar asosida javob berish:

nima uchun va qanday sharoitlarda aynan krupoz, bronxo- yoki oʻchoqli pnevmoniya emas) pnevmoniya rivojlanadi;

qaysi minimal shart-sharoitlar (qoʻzgʻatuvchi virulensiyasi + inokulyatsiya doza + mahalliy va tizimli immunitet holati) butun boʻlak miqyosida fibrinoz eksudatsiya va konsolidatsiyani ishga tushiruvchi katta kaskadni boshlab yuboradi.

Asosiy qism

Krupoz pnevmoniya, yoki lobar pnevmoniya, oʻpka toʻqimalarining keng konsolidatsiyasi bilan tavsiflanadigan oʻtkir infeksiyon kasallik boʻlib, uning kelib chiqish sabablari asosan bakterial etiyologiyaga bogʻliq. Ushbu kasallikning etiyologiyasi va patogenezi XIX asr oxiridan beri oʻrganilgan boʻlib, dastlabki tadqiqotlarda *Streptococcus pneumoniae* (pnevmokokk) asosiy qoʻzgʻatuvchi sifatida aniqlangan. Biroq, zamonaviy molekulyar biologik usullar, jumladan, polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) va sitologik tahlillar, bu kasallikning polimikrobial tabiatini koʻrsatmoqda, yaʼni bir nechta patogenlarning birgalikda ishtirok etishi mumkin. Ushbu maqolada krupoz pnevmoniyaning kelib chiqish sabablarini chuqur yoritib, uning etiyologik omillarini, virulens mexanizmlarini, xost-immun javobini va epidemiologik kontekstini tahlil qilamiz, PhD darajasidagi ilmiy yondashuv asosida, yaʼni empirik dalillar va mexanistik tushunchalarga asoslanib. Krupoz pnevmoniyaning kelib chiqish sabablari asosan mikrobial infeksiyalarga asoslangan boʻlib, ularning aksariyati jamiyatda qoʻzgʻatiladigan (community-acquired) pnevmoniya shaklida namoyon boʻladi. Eng keng tarqalgan qoʻzgʻatuvchi *Streptococcus pneumoniae* boʻlib, u oʻpka lobasining toʻliq konsolidatsiyasiga olib keladi. Ushbu bakteriya patogenligi uning kapsulasi va boshqa virulens faktorlariga bogʻliq. Kapsula polisaxarid tabiatiga ega boʻlib, fagotsitoz jarayonini oldini oladi, chunki u granulotsitlarning hujayra devoriga yaqinlashishiga toʻsqinlik qiladi. Bundan tashqari, kapsula komplement tizimining C3b komponentining bogʻlanishini inhiye qiladi, natijada immun javob zaiflashadi. *Streptococcus pneumoniae* ning boshqa virulens faktorlariga IgA1 proteaza (mukozal himoyani buzuvchi), neyraminidaza (epiteliyal hujayralarga yopishishni oldini oluvchi), pnevmolizin (sitotoksik taʼsir koʻrsatuvchi), pnevmokokkal yuzaki oqsil A va autolizin kiradi. Ushbu faktorlar bakteriya nazofarinksda kolonizatsiyasini taʼminlaydi, keyinchalik inhalatsiya orqali quyi nafas yoʻllariga tushib, infeksiyaga olib keladi. Ushbu jarayon odatda xostning himoya

mexanizmlarining buzilishi, masalan, immunitet pasayishi yoki katta dozada infeksiyon agentning tushishi bilan bog‘liq.

Tarixiy jihatdan, krupoz pnevmoniya "croupous" deb atalgan, chunki uning patomorfologik ko‘rinishi fibrinoz eksudat bilan tavsiflanadi. XIX asrda, masalan, 1932 yilda Norvegiyada sodir bo‘lgan epidemiyada, pnevmokokk I tipi asosiy qo‘zg‘atuvchi sifatida aniqlangan. Zamonaviy tadqiqotlarda, masalan, Gambiyadagi populyatsiya asosidagi nazorat tadqiqotida, lobar pnevmoniya holatlarining 43% da *Streptococcus pneumoniae* aniqlangan, shuningdek, *Staphylococcus aureus* (16%), *Haemophilus influenzae* b tipi (7%) va boshqa patogenlar ishtirok etgan. Ushbu tadqiqotda polimikrobial infeksiyalar 34% ni tashkil etgan, ya‘ni bakterial-bakterial (16%), bakterial-virusli (19%) va virusli-virusli (4%) ko-infeksiyalar kuzatilgan. Bu ko‘rsatkichlar krupoz pnevmoniyaning monoinfeksiya emas, balki murakkab etiyologiyaga ega ekanligini tasdiqlaydi, chunki patogenlarning yuklamasi (median 5.34 log₁₀ nusxa/mL *Streptococcus pneumoniae* uchun) va ularning birgalikdagi ta‘siri kasallikning og‘irligini oshiradi.

Patogenez nuqtai nazaridan, krupoz pnevmoniya to‘rt bosqichda rivojlanadi: kongestiya, qizil gepatizatsiya, kulrang gepatizatsiya va rezolyutsiya. Birinchi bosqichda (kongestiya) o‘pka to‘qimalari og‘ir va shishgan bo‘ladi, qon tomirlari kengaygan, alveolyar suyuqlikda infeksiyon agentlar va oz miqdorda neytrofillar to‘planadi. Ikkinchi bosqichda (qizil gepatizatsiya) eritrositlar, neytrofillar va fibrin alveolyar bo‘shliqqa massiv infiltratsiya qiladi, natijada o‘pka jigar to‘qimasiga o‘xshab qizil va qattiq bo‘ladi. Uchinchi bosqichda (kulrang gepatizatsiya) eritrositlar parchalanishi bilan fibrinopurulent eksudat kulrang rangga o‘tadi. Oxirgi bosqichda (rezolyutsiya) makrofaglar eksudatni tozalaydi, ammo ba‘zi hollarda chandiq to‘qimasi qolishi mumkin. Ushbu bosqichlarning rivojlanishi *Streptococcus pneumoniae* ning hujayra devori oqsillari, autolizin, kapsula polisaxaridlari va DNK fragmentlari orqali komplement yo‘llarini faollashtirish va sitokinlarni chiqarish bilan bog‘liq bo‘lib, bu to‘qima shikastlanishiga olib keladi.

Boshqa qo‘zg‘atuvchilar orasida *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila* va *Mycoplasma pneumoniae* ni ko‘rsatish mumkin. Masalan, *Klebsiella pneumoniae* odatda alkogolizm yoki surunkali kasalliklar bilan bog‘liq bo‘lib, og‘ir nekrotizatsiya va abstsesslarga olib keladi. Virusli etiyologiya kamroq, ammo influenza viruslari yoki respirator sinkitsial virus (RSV) ikkilamchi bakterial infeksiyalarni qo‘zg‘atishi mumkin. Gambiya tadqiqotida viruslar 31% holatlarda aniqlangan, jumladan bokavirus (7%), influenza viruslari (7%) va parainfluenza 1 (5%), ammo ular odatda bakteriyalar bilan birga bo‘lgan. *Pneumocystis jirovecii* kabi opportunistik patogenlar immuniteti zaif bemorlarda (masalan, OIV infeksiyasi) kuzatiladi, ammo past OIV tarqalgan hududlarda ham 6% ni tashkil etishi mumkin. Risk faktorlar krupoz pnevmoniyaning kelib chiqishida muhim rol o‘ynaydi. Immunitet pasayishi (masalan, 65 yoshdan katta yoki 2 yoshdan kichik bolalarda, aspleniya, astma, XO‘PK yoki chekish) infeksiyaga moyillikni oshiradi. Alkogolizm va past ijtimoiy status tarixiy tadqiqotlarda asosiy omillar sifatida ko‘rsatilgan, chunki ular mukozal himoyani buzadi va kolonizatsiyani osonlashtiradi.

Vaktsinatsiya, masalan, pnevmokokk kon'yugat vaktsinasi (PCV13), kasallikni 83% gacha oldini olishi mumkin, ammo vaktsina tipi bo'lmagan serotiplar xavfni saqlab qoladi. Epidemiologik jihatdan, krupoz pnevmoniya global o'lim sabablaridan biri bo'lib, Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, yillik millionlab holatlarga olib keladi.

Diagnostikada etiyologiyani aniqlash uchun PZR va sitologik tahlillar muhim, chunki bakteriologik madaniyatlar tez-tez salbiy natija beradi. Masalan, otopsiya tadqiqotlarida 95 bemordan 29 tasida PZR orqali pnevmokokk etiyologiyasi tasdiqlangan, ammo gistologik naqshlar (kongestiya, qizil va kulrang gepatizatsiya) kasallik davomiyligi bilan korrelyatsiya qilmagan. Bu naqshlar bir vaqtda turli lob qismlarida kuzatilishi mumkin, ya'ni bosqichlar xronologik emas, balki lokal ta'sirga bog'liq.

Krupoz pnevmoniyaning kelib chiqish sabablarini chuqurroq tahlil qilganda, genetik va atrof-muhit omillarini e'tiborga olish lozim. Streptococcus pneumoniae ning pili strukturalari hujayra yuzasiga yopishishni ta'minlaydi va xost yallig'lanishini kuchaytiradi. Xost tomonidan, sitokin bo'roni (IL-1, IL-6, TNF- α) to'qima shikastlanishiga olib keladi, natijada septik shok yoki meningit kabi asoratlar paydo bo'ladi. Tadqiqotlarda, masalan, S. pneumoniae ning shaffof va no-shaffof shtammlari orasidagi farq ko'rsatilgan: no-shaffof shtammlar o'pka, miya va qon oqimiga ko'proq invaziv. Bundan tashqari, antibiotik rezistentligi (masalan, penisillin-rezistent shtammlar) etiyologiyani murakkablashtiradi, chunki empirik terapiya samarasiz bo'lishi mumkin.

Xulosa qilib aytganimizda, krupoz pnevmoniya zamonaviy tibbiyot sharoitida ham o'zining klassik morfologik va klinik shaklini saqlab qolgan nodir, lekin o'ta og'ir sindrom bo'lib qolmoqda. Uning paydo bo'lishi tasodifiy emas, balki bir nechta shartlarning aniq majmuasi natijasidir: yuqori virulensiyali Streptococcus pneumoniae (kamdan-kam hollarda Klebsiella pneumoniae yoki Staphylococcus aureus) shtammi – qalin polisaxarid kapsulali, pnevmolizin va autolizinni faol ishlab chiqaruvchi, noaniq (opaque) fazadagi; quyi nafas yo'llariga yuqori inokulyatsion dozada bevosita yetib borishi; mahalliy mukotsiliar klirens va alveolyar makrofaglar faoliyatining vaqtinchalik susayishi (ko'pincha gripp, RSV, bokavirus, rinovirus kabi respirator viruslar sababli); xost tomonida tug'ma immunitetning muhim bo'g'inlaridagi genetik variantlar (IRAK4, TIRAP, FCGR2A, NF- κ B yo'li) yoki taloq funksiyasining buzilishi. Faqat shu omillarning bir vaqtda to'g'ri kelishi alveolyar bo'shliqda sinxron, portlovchi fibrinoz-neyrofilli eksudatsiya kaskadini ishga tushiradi va butun o'pka bo'lagining bir zumda konsolidatsiyasiga olib keladi ya'ni XIX asr adabiyotida tasvirlangan “haqiqiy krupoz” rasmni hosil qiladi. Pnevmonokokk kon'yugat vaktsinalarining (PKV13/15/20/21) ommaviy joriy etilishi va antibiotiklardan keng foydalanish natijasida bu klassik shaklning uchrayishi keskin kamaydi, biroq to'liq yo'q bo'lib ketmadi.

Sababi – vaktsina qamrab olmagan serotiplarning (ayniqsa 3, 8, 19A, 22F, 33F) tarqalishi, virus-bakteriya o'zaro ta'sirining kuchayishi va individual immun yetishmovchiliklarning saqlanib qolishidir. Shu sababli krupoz pnevmoniya endi “oddiy” jamiyatda qo'zg'aluvchi pnevmoniya emas, balki patogen virulensiyasi va inson

immunitetining chegaraviy holatlardagi to‘qnashuvining ekstremal natijasi sifatida qaralishi kerak bo‘lgan maxsus klinik-patomorfologik holatdir.

Kelajakda uning oldini olish va davolash faqat yangi avlod keng spektrli vaktsinalar bilan cheklanib qolmaydi. Virusli triggerlarni tezkor aniqlash, bakterial yuklamani real vaqtda baholash hamda yallig‘lanish kaskadini (sitokin bo‘roni, komplement va koagulyatsiya giperaktivatsiyasi) modulatsiya qiluvchi yangi terapevtik vositalar muhim ahamiyat kasb etadi. Shu tariqa, ikki asr oldin ochilgan va “tibbiyotning klassik kasalligi” deb atalgan krupoz pnevmoniya XXI asrda ham patogen-xost o‘zaro munosabatlarining eng dramatik va o‘rgatuvchi namunasi sifatida qolmoqda va tibbiyotni doimiy ravishda yangi yechimlarni izlashga undamoqda.

O‘zbek adabiyotlari:

1. Abduvaliyev A.A. va boshq. Jamiyatda orttirilgan pnevmoniyalar: etiologiyasi, patogenezi va diagnostikasi. Tibbiyot va Biologiya Jurnal, 3(45), 12–24. 2020
 2. Karimova G. O‘tkir respirator infeksiyalar va ularning asoratlari. Toshkent: Nodir Kitoblar. 2019
 3. O‘zbekiston Sog‘liqni Saqlash Vazirligi. Pnevmoniyalarni tashxislash va davolash bo‘yicha klinik ko‘rsatmalar. Toshkent. 2021
 4. Saidov S.S. O‘pka kasalliklari va pnevmoniyalar. Toshkent: Tibbiyot nashriyoti. 2018
 5. Turdaliyev T. Streptococcus pneumoniae infeksiyalarida immunologik javob. O‘zbekiston Pulmonologiya Axborotnomasi, 2(11), 41–52. 2017
- Xalqaro adabiyotlar
1. Bogaert, D., De Groot, R., & Hermans, P. Streptococcus pneumoniae colonization: the key to pneumococcal disease. The Lancet Infectious Diseases, 4(3), 144–154. 2004
 2. Hammitt, L. L., et al. Etiology of severe pneumonia in The Gambia. Clinical Infectious Diseases, 65(Suppl 2), S200–S207. 2017
 3. Mandell, L. A., Wunderink, R. G., Anzueto, A., et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia. Clinical Infectious Diseases, 44(Suppl 2), S27–S72. 2007
 4. Morens, D. M., Taubenberger, J. K., & Fauci, A. S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death during influenza pandemics. The Journal of Infectious Diseases, 198(7), 962–970. 2008
 5. Musher, D. M., & Thorner, A. R. Community-acquired pneumonia. New England Journal of Medicine, 371(17), 1619–1628. 2014
 6. Rello, J., & Pop-Vicas, A. Clinical review: Primary influenza viral pneumonia. Critical Care, 13(6), 235–242. 2009

7. Weiser, J. N., Ferreira, D. M., & Paton, J. C. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. Nature Reviews Microbiology, 16(6), 355–367. 2018
8. World Health Organization (WHO). Pneumonia Fact Sheet. WHO Publications. 2020