

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

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

ТИЛАВБЕРДИЕВ ШУХРАТ АРТИКОВИЧ

**ИММУНОКОМПРОМЕНТИВ БЕМОРЛАРДА ЧУҚУР
МИКОЗЛАР: КЛИНИКА, ТАШХИСЛАШ, ДАВОЛАШ ВА
ПРОФИЛАКТИКА**

14.00.10 – Юқумли касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)
Contents of the dissertation abstract of doctoral dissertation (DSc)

Тилавбердиев Шухрат Артикович

Иммунокомпроментив беморларда чуқур микозлар: клиника, ташхислаш,
даволаш ва профилактика..... 3

Тилавбердиев Шухрат Артикович

Глубокие микозы у иммуноскомпрометированных больных: клиника,
диагностика, лечение и профилактика.....25

Tilavberdiev Shukhrat Artikovich

Deep mycosis in immunocompromized patients: clinic, diagnostics, treatment and
prevention.....49

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....53

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

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

ТИЛАВБЕРДИЕВ ШУХРАТ АРТИКОВИЧ

**ИММУНОКОМПРОМЕНТИВ БЕМОРЛАРДА ЧУҚУР
МИКОЗЛАР: КЛИНИКА, ТАШХИСЛАШ, ДАВОЛАШ ВА
ПРОФИЛАКТИКА**

14.00.10 – Юқумли касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.2.DSc/Tib305 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб саҳифаси (www.tma.uz) ҳамда «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Климко Николай Николаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Расмий оппонентлар:

Колбин Алексей Сергеевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Ибадова Гульнара Алиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Худайкулова Гулнара Каримовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент ш, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биносининг мажлислар зали. Тел/факс: +99871-150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____-рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс (99871) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ кунни тарқатилди.
(2020 йил «___» _____ даги _____ -рақамли реестр баённомаси).

Л.Н. Туйчиев

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

Н.У. Таджиева

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

Б.М. Таджиев

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

КИРИШ (фан доктори диссертацияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Сўнги ўн йилликда инвазив микозлар, яъни микроскопик замбуруғлар туфайли юзага келувчи касалликлар, муҳим клиник муаммога айланди. ЖССТ маълумотларига кўра, «...2018 йил якунларига келиб, бутун дунёда 37,9 миллион одамлар ОИВ-инфекцияси билан касалланган бўлиб, уларнинг сони ортиб бормоқда...»¹. ОИВ-инфекциясининг пандемияси, гемобластозларни учрашининг ортиши микозлар ривожланишининг юқори хавфи бўлган иммункомпроментив беморлар сонини ортишига олиб келмоқда. Чуқур микозларни етарлича ўрганилмаганлиги, ташхислашнинг мураккаблиги, ўтказиладиган давонинг самарасизлиги натижасида, ушбу касалликдан ўлим ҳолати 70-100% ни ташкил этмоқда. Ташхислашнинг мураккаблиги шундаки, беморларда бирламчи ёки иккиламчи оғир иммунтанқислик босқичида ривожланган микозларни учрашини ташхислаш ва самарали даволаш тизимини йўлга қўйиш соҳа олимлари олдида турган долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда иммунокомпроментив беморларда чуқур микозларнинг клиникаси, ташхислаш, даволаш ва олдини олиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, иммункомпроментив беморларда криптококкоз, аспергиллез ва инвазив кандидозларнинг учраши, уларни даволаш самарадорлигини асослашдан иборат. Иммунокомпроментив беморларда чуқур микозларни ташхислашнинг замонавий серологик услублари самарадорлигини баҳолаш, ОИВ-инфекцияси ва гемобластоз билан касалланган беморларда чуқур микозларнинг кечишини таҳлил қилиш, оппортунистик микозларни ташхислаш, чуқур микозлар қўзғатувчиларининг антифунгал воситаларга сезгирлигини баҳолаш, иммункомпроментив беморларда чуқур микозларни ташхисоти, даволаш ва олдини олиш амалиётларининг самарадорлигини баҳолаш ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш борасида амалга оширилаётган кенг қамровли чора тадбирлар билан бир қаторда иммунокомпроментив беморларда чуқур микозларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш йўллари оширишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, «... мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларда аҳоли орасида турли касалликларни эрта ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат

¹World Health Organization.HIV/AIDS, 2019.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ҳамда сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали чуқур микозларни эрта босқичларда ташхислаб, ўлим ҳолатларини камайтириш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 25 январдаги ПҚ-3493-сон «Ўзбекистон Республикасида одамнинг иммунитет танқислиги вируси келтириб чиқарадиган касаллик тарқалишига қарши курашиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Тадқиқот иши Республикада фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишлари доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича ҳорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Иммунокомпроментив беморларда чуқур микозлар: клиника, ташхислаш, даволаш ва профилактикасига йўналтирилган илмий изланишлар дунёнинг қатор етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: National Aspergillois Centre in Manchester (Буюк Британия), New Jersey Medical School's Public Health Research Institute (АҚШ), St George's University of London (Буюк Британия), Global Action Fund for Fungal Infections, Geneva (Швейцария), University of Lübeck (Германия), University of Minnesota (АҚШ), National Mycology Reference Centre (Австралия), Institute of Medical Education & Research (Ҳиндистон), П.Н. Кашкин номли тиббий микология ИТИ (Санкт-Петербург, Россия), Гематология миллий тиббиёт тадқиқот маркази (Москва, Россия), Микробларга қарши химиотерапия ИТИ (Смоленск, Россия), Республика ОИТСга қарши кураш маркази (Ўзбекистон Республикаси), Гематология ва қон қуйиш ИТИ (Ўзбекистон), Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий-текшириш институти (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Иммунокомпроментив беморларда чуқур микозлар: клиника, ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштиришга қаратилган илмий изланишлар натижасида қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: кўзгатувчиларнинг одамларга патогенлиги сифатида муҳимлиги ва

³Диссертация мавзуси бўйича ҳорижий илмий тадқиқотларнинг қуйидаги манбалардаги шарҳи: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/, www.who.int/, www.nhlbi.nih.gov/, www.LIFEworldwide.org/, <http://fungaleducation.org/>, <https://www.gaffi.org/>, <https://www.unaids.org/en/>, www.ecmm.info/, <https://www.isham.org/>, <https://academic.oup.com/mmy>, <http://mycology.szgmu.ru/>, <https://mycology.adelaide.edu.au/>, www.msgerc.org/, <http://mycology.cornell.edu/fcollect.html/>, <http://www.aspergillus.org.uk/> ва б.

иммункомпроментив беморларда микозларни даволаш мезонлари асосланган (University of Aberdeen, Буюк Британия); ОИВ-инфекцияси билан уйғунлашган криптококкли менингоэнцефалит касаллиги ва қайталанувчи вульвовагинал кандидознинг ривожланиши исботланган (University of Minnesota, АҚШ Global Action Fund for Fungal Infections, Швейцария; Mycology Reference Centre Manchester, Буюк Британия); сурункали ўпка аспергиллезини ташхислаш ва даволаш самарадорлиги исботланган (National Aspergillosis Centre, Буюк Британия); антифунгал даволаш самарадорлигини оширишда скрининг тизимининг аҳамияти асосланган (University of Manchester, Буюк Британия); инвазив аспергиллезни даволаш учун вориконазолни қўллаш самарадорлиги исботланган (П.Н. Кашкин номли тиббий микология ИТИ Санкт-Петербург, Россия Федерацияси); ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларда сил ва аспергиллезнинг кечиши асосланган (Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий-текшириш институти, Ўзбекистон).

Дунёда иммунокомпроментив беморларда чуқур микозлар: клиникаси, ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштириш борасида қатор, жумладан куйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: иммункомпроментив беморларда чуқур микозларни ташхислашнинг серологик услубларини такомиллаштириш; иммункомпроментив беморларда криптококкоз, аспергиллез ва инвазив кандидозларнинг даволаш самарадорлигини баҳолаш; ОИВ-инфекцияси ва гемобластоз билан касалланган беморларда чуқур микозларнинг кечишини асослаш; оппортунистик микозларни ташхислаш; чуқур микоз қўзғатувчиларининг замонавий антифунгал воситаларга сезгирлигини баҳолаш; иммункомпроментив беморларда чуқур микозларни олдини олиш чора-тадбирларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Мустақил давлатлар ҳамдўстлигида сўнгги йилларда чуқур микозларнинг ташхисоти муаммосига бағишланган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилди (Васильева Н.В. ҳаммуаллифлар, 2013; Бектимиров А.М.-Т., 2013; Клишко Н.Н. 2015; Зюгин И.С., 2016). Сўнгги йилларда қўзғатувчиларнинг тизимли антимикотик воситаларга резистентлиги ошиши кузатилмоқда (Иванова Л.В., 2011; Веселов А.В., Козлов Р.С., 2016; Кулько А.Б., Федорова Н.И., 2018). ОИВ-инфекцияси билан бир қаторда гемобластозларларнинг ҳам қайд этилиши ортиб бориши кузатилмоқда, мос равишда, асоратларнинг, энг биринчи навбатда чуқур микозларнинг учраши ҳам ўсиб бормоқда (Кулько А.Б., 2012; Багирова Н.С., 2013; Филоненко Е.С. ва Крячок И.А., 2015; Клясова Г.А. ҳам муаллифликда., 2017).

Замонавий антимикотиклар, чуқур микозларни профилактика ва даволаш стандартларини, уларни ташхислашнинг самарали услублари ишлаб чиқилишига қарамай замбуруғли касалликлар билан касалланишнинг ортиши давом этмоқда. Микозларнинг қайд этилиши кўпайиб бориши билан бир қаторда, улар билан боғлиқ ўлим ҳолатлари ҳам шиддат билан ўсиб бормоқда (Cleveland A.A., 2012; Brown G.D., et al., 2012; George J., 2016; Denning D.W.

et al., 2017).

Илмий адабиётларнинг таҳлилидан кўриниб турибдики, республикамизда чуқур микозлар ва иммун танқислиги мавжуд бўлган беморлар тўлиқ ўрганилмаган. ОИВ инфекцияси ва гемобластозлар билан оғриган беморларда криптококкоз, аспергиллез ва инвазив кандидознинг тарқалиши тўғрисида маълумотлар йўқ, ушбу микозларнинг ташхиси ва профилактикаси бўйича етарли иш олиб борилмаган, уларнинг клиник кечишининг қиёсий таҳлили ўтказилмаган ва даволаш самарадорлиги баҳоланмаган. Юқорида айтиб ўтилган фикрлар, иммункомпроментив беморларда чуқур микозларни даволашни самарадорлигини ошириш, чуқур микозлар қўзғатувчиларининг антифунгал препаратларга сезgirлигини аниқлаш ва профилактик тадбирларни мақбуллаштириш вазифаларини ҳал этиш учун ташхисот усулларини такомиллаштириш зарурлигини кўрсатади.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий-текшириш институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АД-010 «ОИВ-инфекцияланган беморларда қўзғатувчиларнинг антимикотикларга резистентлик таҳлили билан оппортунистик микозларни ташхислашни такомиллаштириш» мавзуси доирасида (2017-2018 йй) бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади иммунокомпроментив беморларда чуқур микозларнинг клиникаси, ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

иммунокомпроментив беморларда криптококкознинг тарқалганлигини аниқлаш, клиник намоён бўлиши ва даволаш самарадорлигини баҳолаш;

иммунокомпроментив беморларда аспергиллезнинг тарқалганлигини аниқлаш, клиник намоён бўлиши ва даволаш самарадорлигини баҳолаш;

иммунокомпроментив беморларда инвазив кандидознинг тарқалганлигини аниқлаш, клиник намоён бўлиши ва даволаш самарадорлигини баҳолаш;

иммунокомпроментив беморларда чуқур микозларни ташхислашнинг замонавий серологик услублари самарадорлигини баҳолаш;

ОИВ/ОИТС ва гемобластозли беморларда чуқур микозларнинг клиник кечишини қиёсий таҳлил қилиш;

чуқур микозларнинг қўзғатувчиларини замонавий антифунгал воситалар ҳамда маҳаллий биотехнологик Фаргалс воситасига сезgirлигини аниқлаш;

олинган натижалар асосида иммунокомпроментив беморларда чуқур микозларни ташхислаш, даволаш ва профилактика қилиш бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2014-2018 йиллар давомида Республика ОИТСга қарши кураш марказининг махсуслаштирилган клиникаси ва Гематология ва қон қуйиш ИТИ клиникасида даволанаётган 38 нафар гемобластоз, 75 нафар ОИВ-инфекцияси ва 38 нафар нафар оғиз бўшлиғи

шиллик қавати кандидози (ОБШҚК) билан касалланган иммункомпроментив беморлар ҳамда 22 та *Candida spp.*, 10 та *Cryptococcus neoformans* ва 8 та *Aspergillus spp.* штаммлари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар қон зардоби, нафас ва бурун ажралмалари, балғам, бронхо-алвеоляр лаваж, орқа мия суюқлиги олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, биокимёвий, микологик, инструментал, серологик, иммунфермент, вирусологик, цитологик ва статистик усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор LIFE PROGRAM халқаро модели ёрдамида Ўзбекистон Республикаси ҳудудида микозларни сезиларли даражада тарқалганлиги исботланган;

илк бор юқори сезгирликга эга серологик диагностика тизимлари (Bio-RAD)дан фойдаланиш асосида юқиш хавфи мавжуд гуруҳлар - ОИВ/ОИТС, гемобластоз беморларида аспергиллез, криптококкоз ва инвазив кандидоз каби чуқур микозларнинг учраши исботланган;

илк бор ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларда оппортунистик инвазив микозларни аксарият ҳолларда моноинфекция шаклининг ҳамда уйғунлашган микозларни ташхислаш зарурлиги исботланган;

илк бор ОИВ/ОИТС, гемобластоз билан касалланган беморларда инвазив аспергиллез, криптококкоз ва инвазив кандидозларнинг клиник кечиши асосланган;

илк бор иммунокомпроментив беморларда инвазив аспергиллез ва инвазив кандидозларни олдини олишда антимикотик препаратлардан фойдаланиш самарасизлиги, ушбу микозларни сонини ортишига олиб келиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

иммункомпроментив беморларда (ОИВ/ОИТС, гемобластозлар) чуқур микозларни ташхислаш, даволаш ва профилактика қилиш самарадорлиги исботланган;

ОИВ - инфекцияси ва гемобластоз билан касалланган беморларда оппортунистик чуқур микозларнинг учраши ва номенклатураси асосий касалликка боғлиқ эканлиги аниқланган. Шунингдек, тегишли шикоятлар ва ҳамроҳ касалликлар билан микозларнинг ривожланишини боғлиқлиги аниқланиб, уларни рўйхатга олиниши, олдиндан ташхислаш ва хавфли гуруҳларни шакллантиришда ҳамда рационал даволашни режалаштириш ва тайинлашда фойдали бўлиши мумкинлиги асосланган;

гемобластоз билан касалланган беморларда инвазив криптококкозни ривожланишини олдини олишда флуказонolni қўлланилиши самарадорлиги асосланган;

оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг кандидозини ва бурун-оғиз учбурчагини ҳосил қилувчи юмшоқ тўқималарининг юзаки аспергиллезини бартараф этиш учун маҳаллий биотехнологик Фаргалс препаратидан фойдаланиш, тегишли инвазив микозларнинг ривожланишини олдини

олишини таъминлаши исботланган;

иммунокомпроментив беморларда микозларни ташхислаш ва даволашда тавсия этилган комплекс ёндашувдан фойдаланиш, стационар даволанишнинг давомийлиги (ўртача 5 кун) камайиб, ОИВ-инфекцияси билан касалланган бемор учун сарфланадиган молиявий сарф -харажатлар 25,0% га, гемобластозлар билан касалланган беморларда эса 17,9% га қисқарган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморларнинг етарли даражада танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги бўлиб, уларга бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, микологик, инструментал, серологик, иммунфермент, вирусологик, цитологик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилган. Тадқиқотда турли хил текширув усулларининг қўлланилиши иммунокомпроментив беморларни ташхислаш ва даволаш услубларини ишлаб чиқиш имконини берган, олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, Platelia Aspergillus Bio-RAD замонавий серологик ташхислаш тизимлари ёрдамида иммункомпроментив беморларда (ОИВ/ОИТС, гемобластозлар) чуқур микозларнинг (кандидоз, аспергиллез, криптококкоз) қиёсий таҳлили ўрганилган. Иммункомпроментив беморларда чуқур микозлар қўзғатувчиларининг замонавий антифунгал воситалар ва маҳаллий биотехнологик Фаргалс воситасига сезгирлиги ўрганилган ва илк бор Фаргалс воситасининг аспергиллез ва криптококкозларга антимикотик фаоллиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, аспергиллез ва криптококкоз билан касалланган беморларни даволашда маҳаллий Фаргалс препаратидан фойдаланиш, беморларнинг шифохонада даволанишига сарфланадиган харажатларни камайтириш имкониятини яратган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Иммункомпроментив беморларда чуқур микозлар: клиника, ташхислаш, даволаш ва профилактикаси бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Иммункомпроментив беморларда чуқур микозларни ташхислаш ва даволаш» мавзусида услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 17 декабр 8н-з/236-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома иммункомпроментив беморларда (ОИВ/ОИТС, гемобластозлар) оппортунистик чуқур микозларни қўзғатувчиларини эрта аниқлаш орқали, этиотроп даволашни самарадорлигини ошириш ва ўлим ҳолатларини камайтириш имконини берган;

«Иммункомпроментив беморларда микозларни ташхислаш ва даволашнинг замонавий ёндашувлари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 2 апрелдаги 8н-п/122-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма Соғлиқни сақлаш вазирлигининг «ОИВ инфекцияси бўйича миллий клиник протоколларни

амалиётга татбиқ этиш тўғрисида»ги 2018 йил 30 апрелдаги 277-сон буйруғига асос бўлган;

иммунокомпроментив беморларда микозларни ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ОИТС га қарши кураш маркази ҳамда Гематология ва қон қуйиш илмий-тадқиқот институтининг амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 2019 йил 17 декабр 8н-з/236-сон маълумотномаси). Натижада ОИВ-инфекцияси ва гемобластоз билан касалланган иммункомпроментив беморларда чуқур микозларни ўз вақтида, аниқ ташхис қўйишга ёрдам беради, бу эса ўз навбатида беморларнинг даволаш самарадорлиги ва ҳаёт сифати ошиши имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 26 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан 8таси республика ҳамда 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 185 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг объекти ва предмети тавсифланган, диссертация ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технология ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилди, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Иммункомпроментив беморларда чуқур микозлар ҳақида замонавий қарашлар ва уларни назорат қилишга самарали ёндашувлар**» номли биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган бўлиб, иммунокомпроментив беморларда чуқур микозлар ҳақида илмий маълумотлар умумлаштирилган, таҳлил этилган. Ушбу муаммога бағишланган маҳаллий ва чет эл адабиётлари ўрганилиб, микозларни ташхислаш ва даволашнинг ҳозирги ҳолати, кейинги ечимлари талаб қилинадиган долзарб масалалар баён этилган.

Диссертациянинг «**Текширилган материал ва қўлланилган услубларнинг умумий тавсифи**» деб номланган иккинчи бобида

фойдаланилган клиник материал ва тадқиқот усулларига умумий тавсиф берилган. Ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ, 2014-2018 йиллар даврида 113 нафар иммункомпроментив беморлар, шундан асосий гуруҳга киритилган гемобластоз билан касалланганлар (38 нафар) ва ОИВ-инфекцияси билан касалланганлар беморлар (75 нафар), ҳамда 38 нафар оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати кандидози (ОБШҚК) асорати бўлган ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларда комплекс текширув амалга оширилди. Бундан ташқари, 72 та замбуруғ штамлари, жумладан беморлардан ажратиб олинган 22 та *Candida spp.* штамлари, 10 та *Cryptococcus neoformans* штамлари, 32 та *Aspergillus spp.* штамлари ҳамда иммункомпроментив беморлар даволанган стационарлар ҳавосини ўрганиш вақтида аниқланган 8 та *Aspergillus spp.* штамлари ўрганилди.

Тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Санитария-эпидемиологик осойишталик агентлигига қаршли Республика ОИТСга қарши кураш маркази; Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар ИТИ; Гематология ва қон қуйиш ИТИ ва И.И. Мечников номли ШҒДТУ ДҒТОПТ қошидаги П.Н. Кашкин номли тиббий микология ИТИ, базасида бажарилган (РФ, Санкт-Петербург ш.).

ОИВ-инфекцияси билан касалланган, касалликнинг 3-4 босқичида бўлган 20 ёшдан 65 ёшгача ($40,1 \pm 2,2$) бўлган беморлар бўлиб, уларнинг 46 нафари (61,3%) эркаклар, 29 (38,7%) нафарини эса аёллар ташкил этди.

Клиник тадқиқотларга киритиш мезони: $CD4 \leq 200$ кл/мкл миқдори бўлган ОИВ-инфекцияси мавжуд, нафас олиш ва менингеал белгилари бўлган беморлар. Клиник тадқиқотлардан чиқариш мезонлари: 20 ёшгача бўлганлар ва $CD4 > 200$ кл/мкл га эга беморлар.

Гемобластозлар билан касалланган беморларнинг ёши 10 дан 65 ёшгача бўлиб ($36,1 \pm 1,7$), уларнинг 28 (73,7%) нафарини эркак, 10 (26,3%) нафарини эса аёллар ташкил этди. Клиник тадқиқотларга киритиш мезони: поликимётерапия курсидан кейинги нейтропения фониди ва тушунарсиз этиологиянинг септик ҳолатидаги гемобластоз билан касалланган беморлар.

Клиник тадқиқотлардан чиқариш мезонлари: 10 ёшгача бўлган бемор болалар. ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларда анамнезнинг ўртача давомийлиги йилда $6,0 \pm 0,3$, гемобластоз билан касалланган беморларда эса $2,7 \pm 0,1$ бўлиб, фарқлар статистик жиҳатдан ишончлидир ($p < 0,001$). Гемобластоз билан касалланган беморларнинг 20 нафари ўткир миелобласт лейкоз, 8 нафари ўткир промиелоцит лейкоз, 2 нафари ўткир эозинофил лейкоз, 4 нафари ўткир лимфобласт лейкоз, 2 нафари лимфогранулематоз, 2 нафари сурункали лимфолейкоз билан касалланган беморлардан иборат. Лейкоз бўлган барча беморлар кимётерапия олганлар (доксирубин, винкристин, циклофосфат, метотрексат, цитарабин, этопозид).

Чуқур микозларни ташхис қилишнинг тавсия этилаётган усулларининг самарадорлигини баҳолаш учун ҳар бирида 20 нафар беморлардан (ОИВ-инфекцияси, гемобластоз) иборат 2 та назорат гуруҳидан фойдаланилди, уларни асосий гуруҳ билан ёши ва жинси бўйича таққослаш мумкин.

«Чукур микоз» ташхиси Саратов касалликлари/Микозларни ўрганиш ва терапияси бўйича Европа Ташкилоти EORTC/MSG томонидан таклиф этилган халқаро мезонлар асосида қўйилган (2008).

Олинган натижаларга Excel-Office-2013 компьютер амалий дастури орқали Студент t-мезонини қўллаш асосида вариацион статистиканинг стандарт усуллари ёрдамида статистик ишлов берилди. Ўртача катталиқ $M \pm m$ (ўртача катталиқ \pm ўртача хато) кўринишида тақдим этилди. $p < 0,05$ бўлганда таққосланувчи танланмалар ўртасида статистик аҳамиятли фарқ борлиги тўғрисида хулоса қилинди. Сифатли белгиларни таққослаш эса Хи-квадрат синамаси, Фишернинг аниқлик синамаси ва эҳтимоллик нисбати ёрдамида амалга оширилди. Фарқлар $p < 0,05$ бўлганда статистик ишончли деб қабул қилинган.

Тадқиқотлар икки босқичда амалга оширилган. Биринчи босқичда LIFE Program услуги ёрдамида Ўзбекистон Республикасида микозлар учун дастлабки эпидемиологик кўрсаткичлар ҳисобланган. Асосий замбуруғ касалликлари кўзгатувчиларининг асосий антифунгал препаратларга сезгирлиги, шунингдек маҳаллий биотехнологик Фаргалс препаратига сезгирлиги ўрганилди. Олинган натижалар асосида кейинги текширишлар учун иммунитетни ўта паст беморларнинг муҳим гуруҳлари аниқлаб олинди.

Иккинчи босқичда иммунитетни паст беморларнинг иккита контингентини (ОИВ- инфекцияси, гемобластозлар) чуқур микозлар билан зарарланганлиги, тиббий кечиши, ташхиси, давоси ва профилактикаси жиҳатлари билан бирга таққослаш ишлари амалга оширилди.

Учинчи боб **«Ўзбекистон Республикасида оғир ва сурункали микотик касалликларнинг тарқалганлиги ва уларнинг антифунгал воситаларга нисбатан сезгирлиги»** ни ўрганишга бағишланган. LIFE (Leading international fungal education) халқаро ташкилоти томонидан таклиф этилган LIFE program услуги ёрдамида Ўзбекистон Республикасида микозлар учун дастлабки эпидемиологик кўрсаткичлар ҳисобланди. Ўтказилган тадқиқот республикада биринчи марта бажарилди ва унга кўра, бошқа мамлакатлар, жумладан РФ сингари, Ўзбекистонда микозлар анча кенг тарқалган. Аниқланишича, 2014 йилда Ўзбекистон Республикасида оғир ва сурункали микотик касалликларга чалинган беморлар сони 481290 нафарни ташкил этган. Ўткир микотик касалликлар 17270 нафар, сурункали – 464020 нафарга тўғри келган. Кўпроқ сурункали қайталанувчи кандидоз вульвовагинит (428 000 ҳолатларда) ва оғиз бўшлиғининг қайталанувчи кандидози (27 284 ҳолатларда) каби юзаки микозлар учраган, бу ҳолатлар, айниқса, иммункомпроментив беморларда маълум шароитларда инвазив шаклларга айланиши мумкин. Чуқур микозлар орасида аспергиллезлар (4150) ва инвазив кандидозлар (1825) салмоғи юқори бўлди. Тадқиқот натижалари Ўзбекистон Республикасида микозлар тарқалганлигини кўрсатди, бу эса иммункомпроментив беморларда муҳим аҳамиятга эга бўлган аспергиллез, кандидоз ва криптококкозларнинг инвазив шакллари, эпидемиологик ва клиник хусусиятларини янада чуқур ўрганиш, терапевтик ёндашувлар ва профилактика чора-тадбирларини такомиллаштириш

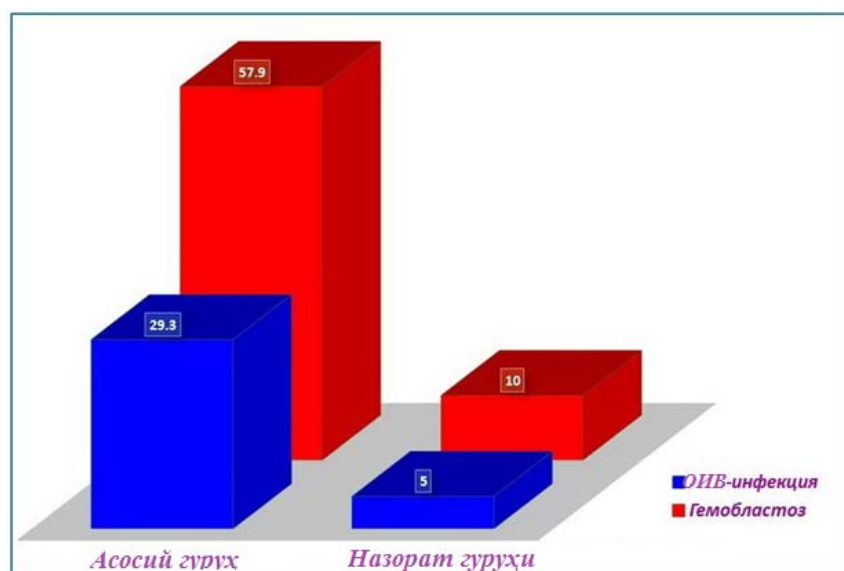
зарурлигини асослаб берди.

Чуқур микозлар муҳим аҳамиятга эгаллигига қарамай, уларнинг қўзғатувчиларини антифунгал воситаларга сезгирлиги бўйича ҳудудлар бўйича маълумотлар етарли эмас. Шунинг учун, Ўзбекистон Республикасида беморлардан ажратиб олинган *Aspergillus spp.* ва *Candida spp.* штаммлари резистентлигини ўрганиш шубҳасиз илмий ва амалий эътиборга лойиқ. Шунга боғлиқ ҳолда *in vitro* тадқиқотлари ўтказилди. Аниқланишича, ҳозирги вақтда республикада *Candida* замбуруғлари учун эмпирик даволаш жиҳатидан энг самарали антимикотиклар: нистатин, амфотерицин, итраконазол ҳисобланади. *Aspergillus* тури учун эса вориконазол, клотримазол, амфотерицин В, нистатин, кетаконазол. Текширилган штаммлардан энг катта резистентлик флюконазолга нисбатан намоён бўлди, бу ҳолат ушбу препаратни Ўзбекистонда анча вақтдан бери қўлланилиб келаётгани билан тушунтирилади. Нистатинга резистент штаммлар, аксинча камайиб бормоқда, эҳтимол, уни кам қўлланилиши туфайли бўлиши мумкин. Антимикотикларга худди шундай сезгирлик хавfli гуруҳ беморлари даволанган стационарлар ҳавосидан ажратиб олинган аспергиллаларда ҳам кузатилди. Вориконазолга энг юқори сезгирликни *Aspergillus* замбуруғлари кўрсатди. Олинган натижаларга кўра, ўрганилган замбуруғларга нисбатан у ёки бу даражадаги антифунгал таъсир кўрсатадиган препаратлар мавжуд, бироқ *Aspergillus*, *Candida* ва *Cryptococcus* оиласи замбуруғларига қарши бирдек самарали оптимал фармакокинетикали ва токсиклиги паст бўлган препаратлар мавжуд эмас.

Аниқ мақсадга йўналтирилган тадқиқотларнинг ўтказилиши, эътиборни маҳаллий биотехнологик восита Фаргалсга қаратди. Фаргалс автотроф темирни оксидловчи бактериялар метаболитлари мажмуасидан иборат бўлиб, *Candida* оиласи замбуруғлари, бактериялар ҳамда вируслардан ташқари, микробларга қарши кенг таъсирга эга. Натижада мазкур препаратнинг барча ўрганилаётган замбуруғларга қарши юқори фаоллиги аниқланди, аспергилла ва криптококкга нисбатан бу синов биринчи марта ўтказилди. Бу *Candida*, *Aspergillus* ва *Cryptococcus* замбуруғлари сабаб бўлган микозларни даволаш ва олдини олиш учун Фаргалс препаратининг самарадорлигини ўрганишнинг мақсадга мувофиқлигига асос бўлди.

Диссертациянинг **«Иммункомпроментив беморларда инвазив микозларни ташхислашнинг рационал ёндашувлари ва натижалари»** деб номланган **тўртинчи бобид**а хавfli гуруҳга мансуб ОИВ-инфекцияси ва гемобластозлар билан касалланган иммункомпроментив беморларда чуқур микозларни учрашини таҳлили натижалари келтирилган.

Ўтказилган тадқиқотлар Ўзбекистонда илк бор замонавий услубий ёндашувлар орқали ОИВ-инфекцияси ва гемобластоз билан касалланган иммункомпроментив беморларда оппортунистик чуқур микозларнинг ҳақиқий ҳолатини аниқлаш имконини берди. Олинган натижалар 1-расмда келтирилган.



1-расм. Иммуноети паст беморларда чуқур микозларни аниқланиши (% да)

Асосий гуруҳларда чуқур микозларнинг учраши ОИВ-инфекциясида 29,3% ни ва гемобластозларда 57,9% ни ташкил этди. Назорат гуруҳларида эса (текширувнинг анъанавий усулларида) – фақатгина 5,0% ва 10,0 % беморларда микозлар аниқланди, мос равишда.

Замонавий серологик синов-тизимларини қўллаш этиологик агент индикациясини тезлаштирди. Бундан ташқари, уларнинг ёрдамида *Cryptococcus*, *Candida* ни (инвазив кандидозда) аниқлаш ҳисобига, аниқланаётган микозларнинг спектрини кенгайтди, шунингдек, *Aspergillus spp.* ни аниқлаш ҳам ошди.

Мазкур тоифадаги беморларда чуқур микозларни аниқлашга таъсир қилувчи омиллар аниқланди. Бу омиллар микоз зарарланишларнинг билвосита белгилари сифатида хизмат қилиши мумкин ва замбуруғларга нисбатан ҳушёрликни талаб қилади ва мақсадга йўналтирилган тадқиқот ўтказишга ундайди ҳамда этиотроп даволашни эрта бошлашга ёрдам беради.

ОИВ-инфекцияси ва гемобластоз билан касалланган беморларда оппортунистик микозлар мавжуд ёки мавжуд бўлмаганда, уларнинг клиник ва лаборатория кўрсаткичлари меъерий маълумотлар билан қиёслашда фарқлар аниқланган.

Хусусан, қоннинг биокимёвий текширишларида қуйидаги ҳолат кузатилди. Умумий оқсил барча беморларда меъерий кўрсаткичлар чегарасида бўлган. Мочевина ҳам ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларда меъерда бўлган, бунда гемобластозли беморларда мочевина кўрсаткичлари меъердан икки баробар юқори бўлган ($p < 0,05$). ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларда креатинин миқдори меъерий кўрсаткичларга тўғри келган.

Гемобластоз билан касалланган беморларда микоз мавжуд бўлган ёки мавжуд бўлмаганига қарамай, меъерий кўрсаткичлардан паст бўлган

($p < 0,05$). АЛТ ва АСТ кўрсаткичлари ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларда меъерий кўрсаткичлардан анча юқори бўлган, айниқса, микоз мавжуд беморларда ($p < 0,05$).

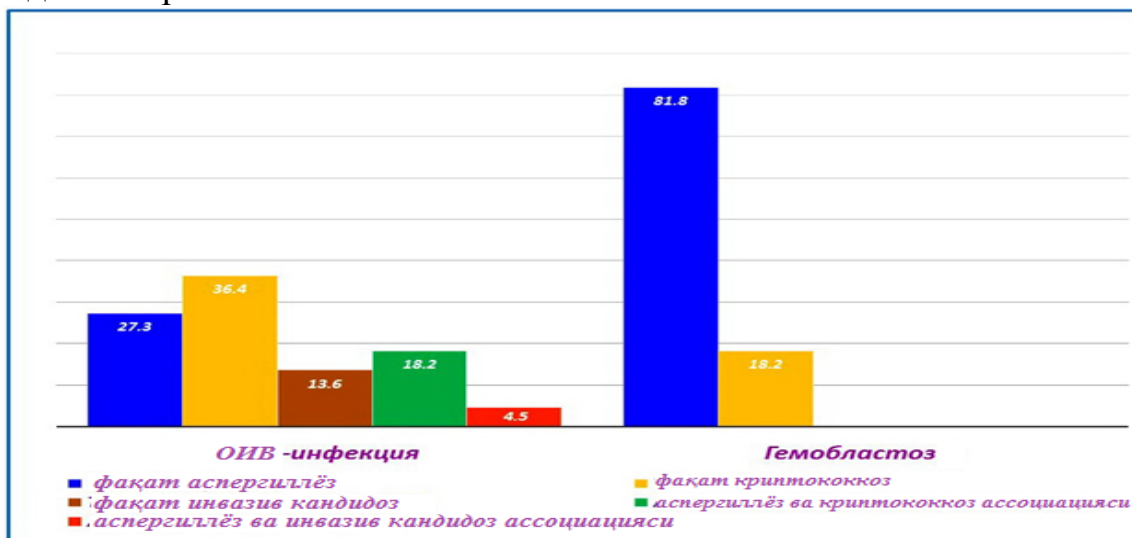
Гемобластоз билан касалланган беморларда айтиб ўтилган ферментларнинг кўрсаткичлари меъердан анча паст бўлган ($p < 0,05$). Билирубин барча гуруҳларда кўпроқ – гемобластозларда меъерий кўрсаткичлардан анча юқори бўлган ($p < 0,05$).

Микоз мавжуд ва микоз мавжуд бўлмаган гуруҳларда кўрсаткичлар қиёсланганда, билирубин ва холестерин миқдорларида аниқ фарқлар аниқланган ($p < 0,05$). Бунда ОИВ-инфекцияси ва гемобластоз билан касалланган беморларда билирубин миқдорининг ўзгариши турлича эканлиги кузатилган: биринчи ҳолатда микоз мавжуд бўлган беморларда билирубин миқдори юқори бўлган бўлса, иккинчисида – микоз мавжуд бўлмаган беморларда юқори бўлган.

Аниқланган фарқлар иммункомпроментив беморлар аниқ гуруҳларида чуқур микозларнинг патогенетик белгилари билан асосланган ва уларни замбуруғ инвазиясини ташхислаш ва хавфли гуруҳларни шаклланишида инобатга олиш зарур.

Диссертациянинг «Иммункомпроментив беморларда чуқур микозларни клиник кечиши, рационал даволаш ва профилактикасининг хусусиятлари» номли бешинчи бобида хавфли гуруҳга мансуб ОИВ-инфекцияси ва гемобластоз билан касалланган иммункомпроментив беморларда оппортунистик чуқур микозларнинг клиник кечиши, даволаш ва профилактикасининг ўзига хос хусусиятларини таҳлили натижалари баён этилган.

Замонавий ташхислаш билан бир қаторда ўтказиладиган даволаш муолажасининг самарадорлигини таъминлашда, микотик асоратларнинг этиологиясини аниқлаш муҳим ўрин тутди. Иммункомпроментив беморларда аниқланган чуқур микозларнинг турлари ва уларни салмоғи 2-расмда келтирилган.



2- расм. Иммункомпроментив беморларда чуқур микозларни турлари ва уларнинг салмоғи (асосий гуруҳ) %

2-расмдан кўришиб турибдики, ОИВ-инфекцияларда чуқур микозлардан кўпинча криптококкоз аниқланган (36,4%), сўнг аспергиллез (27,3%), криптококкоз ва аспергиллезнинг уйғун зарарланиши 18,2% беморда, инвазив кандидоз (ИК) – 13,6% да ва аспергиллез ва ИК нинг уйғун зарарланиши фақат бир ҳолатда (4,5%) учраган. Гемобластози мавжуд беморларда оппортунистик чуқур микозлар моноинфекция кўринишида кузатилган: аспергиллез (81,8%), ва криптококкоз (18,2%). Микозларнинг бирга қўшилган ҳолда кечиши аниқланмаган.

Ташхислашнинг анъанавий услублари бўлган назорат гуруҳида ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларда чуқур микозларни аниқлаш частотаси 5,0%, гемобластозларда – 10,0% ни ташкил этди. барча аниқланган чуқур микозлар фақат аспергиллез билан намоён бўлган.

Шундай қилиб, текшириш вақтида асосий гуруҳнинг 113 нафар беморларининг 44 нафарида (38,9%) чуқур микозлар, назорат гуруҳининг 40 нафари текширилганда, микозлар уларнинг фақат 3 нафарида (7,5%), яъни камида беш мартага кам бўлган. Аниқланган микозлар аспергиллез, криптококкоз, ИК ва уларнинг биргаликда кечиши билан аниқланган.

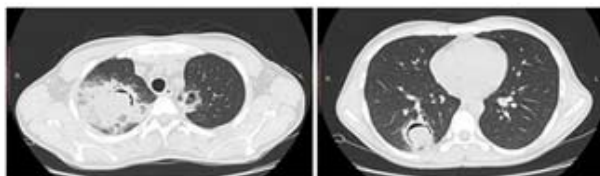
Ишончли этиологик ташхиснинг эрта қўйилиши, ўз навбатида, микозларнинг асоратларига қарши тегишли мажмуавий даволашни ўз вақтида бошлашни таъминлади. Даволаш жараёни давомида текширувдаги беморларда оппортунистик инвазив микозларнинг клиник кечиши хусусиятлари ва уни даволашга тегишли ёндашувлар аниқлаб олинди.

Бизлар, жами аспергиллезнинг 27 та ҳолатлари, улардан асосий гуруҳнинг 6 нафар (22,2 %) беморлар ОИВ-инфекцияси ва 18 нафари (66,7 %) гемобластоз билан касалланган беморлар бўлдилар, қолган 3 нафари (11,4 %) – назорат гуруҳидан эканлигини аниқладик. Ёндош касалликларнинг таҳлилига кўра, ОИВ-инфекциясида аспергиллез учун анемия хос бўлди, бу ҳолат ушбу микознинг гематологик кўрсаткичларга патогенетик таъсири белгиси ҳисобланади (эритроцитлар ва гемоглобинни камайиши).

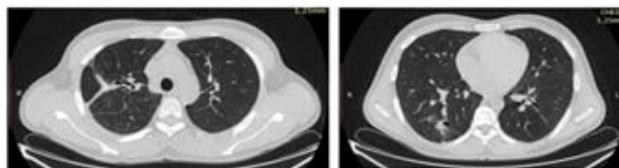
Анемия янада ривожланишига бу беморларда қон тупуриш ҳам сабаб бўлади (балғамда қон бўлиши). Гемобластоз билан касалланган беморларда аспергиллез, одатда, пневмония билан биргаликда кечган, бу ҳолат қуйи нафас йўллари аспергиллалар билан зарарланганидан дарак беради. Келтирилган маълумотлар, иммункомпроментив беморларнинг турли гуруҳларида инвазив аспергиллез кечишининг аниқ фарқларини намоён этди.

Текширувдаги ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларда ҳам, гемобластозлар билан касалланган беморларда ҳам инвазив аспергиллез асосан ўпканинг зарарланиши билан намоён бўлди, бунда шикоятлар, клиник белгиларнинг мавжудлиги, шунингдек, рентгенологик текширишлар натижалари инобатга олинди. Бу ҳолатда, энг кўп маълумот берадиган ва самарали услуб Мультиспирал компьютер томографияси (МСКТ) бўлган (3-расм).

Даволашдан
олдин



Даволашдан
кейин



Ўнг ўпка юқори ўнг томонлама инфилтрати,
хаво бўшлиғи қатлами мавжудлиги, пастки бўлак аспергиллёмаси. Crescent sign – ярим ой симптоми.
Бемор.С. 1984 йил туғилган, к/т.№ 5388, асосий ташхис: ўткир миелобласт лейкоз

3 -расм. Ўпка аспергиллези (МСКТ)

Унинг ёрдамида 58,3% аспергиллези бўлган текширилган беморларда пневмонияга хос ўзгаришлар ҳамда ўпкада деструкция ўчоқлари аниқланган, улар кўпинча, «ореолалар» симптоми билан уйғун келган. Гемоблатоз бўлган беморларнинг бир қаторида касаллик нафас йўллари ва бурун ёндош бўшлиқларида аспергиллаларнинг юзаки колонизацияларидан бошланди, бу ёндош кечган ринитлар ва унга хос шикоятлар билан кечди.

Аспергиллезнинг мажмуавий давоси, антифунгал препаратларни буюриш, хавфли омилларнинг намоён бўлишини бартараф этиш ёки камайтириш ҳамда зарурияти бўлса, зарарланган тўқималарни жарроҳлик йўли билан олиб ташлашдан иборат бўлди. Танланган препарат вориконазол ҳисобланди (1-кун в/и 12 мг/кг, сўнг 8 мг/кг/сут ёки 800 мг оғиз орқали 1-кун, кейин 400 мг/сут 2 марта).

Муқобил препаратлар: каспофунгин (1-кун в/и 70 мг, кейин 50 мг/кг/сут), амфотерицин В липид комплекси (амбизон) (в/и 5 мг/кг/сут). Юзаки аспергиллезда сиртки дори антимикотик сифатида маҳаллий биотехнологик юқори антифунгал таъсири билан тавсифланадиган Фаргалс препарати қўлланилди. Фаргалс зарарланган соҳага малҳам сифатида 2 марта/кунига суртиш, шунингдек, оғиз бўшлиғини чайиш учун дистилланган сувда 1:5 нисбатда аралаштирилиб, 2 марта/кунига 10-14 кун давомида қўллаш буюрилди.

Антифунгал даволашни касалликнинг клиник белгилари йўқолиши, радиологик белгилар тўхташи ёки стабил ҳолатга келиши ҳамда нейтропения даври тугатилишига қадар давом эттирилди. Бемор аҳволининг стабилизациясигача даволашнинг ўртача давомийлиги 20 кун, тўлиқ ремиссия даврига эришиш – 60 кунга тўғри келди. Аммо, иммунсупрессияси сақланиб турган беморларда бундан узоқ даволаш ўтказилди. Хавфли омилларнинг бартараф этилиши ёки камайишига асосий касалликни самарали даволаш, стероидлар ёки иммуносупрессорлар дозасини бекор қилиш ёки камайтириш ҳамда нейтропения коррекцияси ҳисобига эришилди.

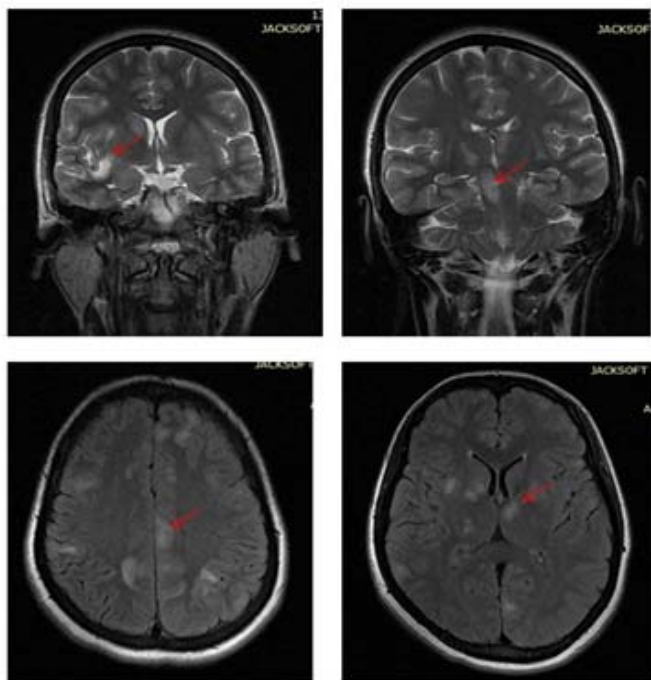
Бундан ташқари, ОИВ-инфекцияси ва инвазив аспергиллез билан касалланган беморларни даволашнинг самараси, даволаш жараёнида СД4 лимфоцитлари миқдори динамикаси бўйича баҳоланди. Агар даволашгача

кўрсаткичлар микоз мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан паст бўлган бўлса ($91,3 \pm 8,2$ кл/мм³ ва $119,5 \pm 9,8$ кл/мм³, мос равишда, $p < 0,05$), даволашдан кейин микоз мавжуд бўлмаган беморларда СД4 миқдори кўрсаткичларига яқинлашган, ижобий натижалар ошган ($117,9 \pm 10,3$ кл/мм³, микозсиз беморлар маълумотларининг фаркланиши ишончсиз: $p > 0,05$). Криптококкоз 12 та ҳолатларда аниқланган, улардан 8 (66,7 %) нафари ОИВ-инфекцияси ва 4 нафари (33,3 %) – гемобластоз билан касалланган беморлар бўлган. Барча криптококкозли беморлар асосий гуруҳга кирган. Назорат гуруҳидаги беморларда ушбу микоз аниқланмаган.

Ёндош касалликларнинг таҳлили, ОИВ-инфекциясида криптококкоз учун септик ҳолат, нафас тизими зарарланиши (сурункали бронхит) ва Марказий асаб тизимида (МАТ) энцефалопатиянинг мавжуд бўлишини кўрсатди. Гемобластозларда криптококкоз, одатда, нафас тизими (пневмония, ўткир бронхит), бурун шиллиқ қавати (ринит), оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватини (ОБШҚ) зарарланишлари билан кечган.

Шундай қилиб, аспергиллездаги каби иммункомпроментив беморларнинг турли гуруҳларида инвазив криптококкоз кечишида сезиларли фарқлар кузатилди.

Криптококкоз беморларда касаллик асосан менингит кўринишида намоён бўлди. Унинг ўзига хос белгиси мия ички босими 250 мм сув.уст. дан юқори бўлиши ҳисобланди. Бу босим кўпинча, кўрув нерви шишиши, ўзини англашни бузилиши ва патологик рефлекслар билан тегишли шикоятлар билан уйғунлашган. Криптококкозли менингитда рентгенологик текширишлардан бош мияни МРТ текширишини ўтказиш афзал кўрилди (4-расм).



Катта ярим шарлар, базал ядролар, бош мия ўзагидаги кўплаб ўчоқлик ўзгаришлар. Т2 осма расмларида гиперинтенсив мрсигнал, FLAIR импульс кетма кетликда.

**Бемор А. 1980 йил туғилган. к/т№ 259.
Ташхис: ОИВ 4 -кл.босқичи., CD4-27хуж/мл**

4- расм. ОИВ-инфекциясида криптококкознинг намоён бўлиши (бош мия МРТси)

Бунда, беморларнинг учдан бирида (33,3 %) мия қобиғи пардасида атрофия, кам ҳолларда бош мия моддасининг зарарланиши аниқланди. Ўпканинг зарарланишини аниқлашда МСКТ дан фойдаланилди. Бунда интерстициал инфилтрация ва лимфоаденопатия, ноаниқ чегаралари билан субплеврал ўчоқлар, тепа бўлақларининг субплеврал бўлимларида бўшлиқлар ва шарсимон ҳосилалар аниқланган.

Криптококкоз билан касалланган беморларни даволаш, антифунгал терапия, бош мия ички босимни коррекциялаш ва хавфли омилларни йўқотиш ёки камайтиришни ўз ичига олди. Антимикотикларни танлаш ва қўллашни давомийлиги беморнинг ҳолати ва жараённинг жойлашуви, фондаги касаллик ҳамда препаратнинг фармакокинетикаси ва фармакодинамикасига боғлиқ бўлди.

Препаратлардан амфотерицин В танланди (0,7-1,0 мг/кг/сут), уни 2 ҳафтадан кам бўлмаган вақтга буюрилди, сўнгра флуконазол 400-800 мг/сут 8 ҳафтадан кам бўлмаган муддатга буюрилди. Хавф бўлганда ёки амфотерицин В нинг нефротоксиклиги ривожланганда амфотерицин В нинг липид комплекси 2 ҳафта 5мг/кг/сут дан қўлланилди, сўнгра камида 8 ҳафта флуконазол 400-800мг/сут дан буюрилди. Муқобил воситалар сифатида флуконазол в/и ёки оғиз орқали 800-1200 мг/сут, вориконазол в/и 12 мг/кг 1-кун, сўнг 8 мг/кг/сут ёки о/о 400 мг/сут 2 марта, итраконазол о/о 400 мг/сут қўлланилди.

Антифунгал терапия инфекциянинг клиник белгиларини тўлиқ бартараф этилишига, радиологик белгиларни бартараф бўлиши ёки стабиллашиши, орқа мия суюқлигида (ОМС), қонда ва зарарланиш ўчоқларида кўзгатувчи эрадикациясигача қадар ва кучли иммуносупрессия даври тугашигача давом эттирилди. ОИТС билан касалланган беморларда антифунгал терапия самарали уч ойлик антиретровирус терапиядан сўнг (АРТ), CD4+ Т-лимфоцитларининг қондаги миқдори 100–200 кл/мкл га етганда тўхтатилди. АРВТ самарасиз бўлганда, ҳолатда антимикотиклар қайтадан қўлланилган.

Мия ички босимини коррекциялаш эрта ўлим ҳолатини камайтириш ва беморларнинг ногирон бўлишини олдини олишда зарурий шарт ҳисобланди. ОМС босими 250 мм сув.уст. бўлган беморларга босим 200 мм сув.уст. нисбатигача пасайиши учун ОМС чиқариб юборилади, сўнг босим меъёрий ҳолатга тушиши учун ҳар кун пункциялар ўтказилиб турилди.

Хавфли омилларни бартараф этиш ёки камайтириш, мисол учун, ГКС ва иммуносупрессор дозаларини бекор қилиш ёки камайтириш ҳамда ОИТС билан касалланган беморларда АРТ ўтказиш криптококкозни самарали даволашнинг зарурий шартлари ҳисобланди. Криптококк менингити билан касалланган ОИВ-ижобий беморларда, АРТ бемор ҳолати стабиллашиши ва антифунгал терапиянинг барқарор самарасига эришилгандан сўнг бошланди.

Инвазив кандидоз (ИК) ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморлар асосий гуруҳнинг фақат уч нафарида аниқланди, бу мазкур гуруҳда аниқланган барча чуқур микозларнинг 13,6% ни ташкил этди. Назорат гуруҳларида ушбу микоз тури аниқланмади. ИК кузатувдаги беморларда ўткир диссеминацияли кандидоз (ЎДК) шаклида кечди.

Бевосита ташхис қўйилгандан кейин, кандидозга қарши даволаш бошланган. Асосий препаратлар сифатида каспофунгин буюрилган (1-кун в/и 70 мг, сўнг 50 мг/сут) ва флуконазол (1-кун в/и ёки о/о 12 мг/кг, сўнг 6 мг/кг/сут). Муқобил препаратлар сифатида вориконазол қўлланилди (1-кун в/и 12 мг/кг/сут, сўнг 1-кун 8 мг/кг/сут ёки о/о 800 мг, сўнг 400 мг/сут) ва амфотерицин В нинг липид комплекси (в/и 5 мг/кг/сут) буюрилди. Даволашнинг давомийлиги тана ҳарорати меъёрга келиши ва ИК нинг бошқа эҳтимолий аломатлари йўқолишидан 14 кундан кам бўлмаган вақтни ташкил этди.

Чуқур микозларни кўпинча моноинфекция (88,6%) кўринишида аниқладик. Аммо, 5 нафар беморларда уйғун микоз ҳолатлари кузатилган (11,6%). Уларнинг барчаси ОИВ-инфекцияли асосий гуруҳга киритилган. Уйғун микозлар 4 ҳолатда инвазив аспергиллез ва криптококкоз бирикмасида намоён бўлган, бир ҳолатда – аспергиллез ва ИК биргаликда кузатилган. Инвазив аспергиллез ва криптококкоз биргаликда кечган беморлар, асосан йўтал, ОБШҚ да тошмалар, септик ҳолатлар, иситма, карахатликга шикоят қилдилар. Аспергиллез ва ИК микс инфекцияли беморлар йўтал, ОҒШҚ тошмалари, умумий ҳолсизлик, кўришнинг бузилишига шикоят қилганлар.

Инвазив аспергиллез ва криптококкоз биргаликда кечган беморларда ёндош касалликлар ВГВ, энцефалопатия ва пешобнинг ўткир тутилиши кабилар билан намоён бўлган. Аспергиллез ва ИК биргаликда кечган беморларда ёндош касалликлар ОБШҚ ва ўраб олувчи темиртки бўлди.

Антифунгал терапияда иккала компонентга тегишли фаоллиги бўлган препаратлар қўлланилди: амфотерицин В (0,7 - 1,0 мг/кг/сут) ва вориконазол (1-кун в/и 12 мг/кг, сўнг 8 мг/кг/сут). Бу бошқа даволаш муолажаларига ҳам тегишли бўлди (бош мия ички босим пасайиши). Оғир интоксикация ҳолатига ҳам эътибор қаратилди (кўшимча парентерал озукадан иборат, инфузиялар в/и 1,5-2,0 л/сут буюрилди).

Жадвал

Иммунокомпроментив беморларни даволашнинг умумлаштирилган натижалари

т/р	Даволаш натижалари	Чуқур микозлари бўлган беморлар	
		Асосий гуруҳ	
		ОИВ-инфекцияси	Гемобластозлар
1.	Инвазив микозни тўхтатиш	8 (36,4 %)	9 (40,9 %)
2.	Терапия бошланишида ўлим ҳолати	9 (40,9 %)	6 (27,3 %)
3.	Терапия вақтида ёки терапия тугатилган вақтида ўлим ҳолатлари	5 (22,7 %)	7 (31,8 %)
	Жами:	22 (100 %)	22 (100 %)

Бунда асосий касалликнинг оғирлигини аниқлаб берувчи патологик симптом ва ҳолатлар устувор бўлди. Бизнинг натижаларимизга мувофиқ, уйғунлашган микоз, ташхислаш бўйича ҳам, терапия бўйича ҳам энг катта клиник муаммо ҳисобланди.

Жадвалда чуқур микоз асорати бўлган иммунокомпроментив беморларни даволашнинг умумлаштирилган натижалари келтирилган.

Келтирилган натижаларга кўра, иммунокомпроментив беморларни ўз вақтида ва мос равишда даволашда, уларнинг 38,6% (36,4% ОИВ-инфекцияси билан, 40,9% гемобластоз билан касалланган беморлар) да микотик асоратни бартараф этиш, клиник ҳолатнинг яхшиланиши ва бемор ҳаёт сифати ошиши билан намоён бўлувчи ижобий натижалар олинган (маълумки, тегишли этиопатогенетик даволашсиз бу беморлар деярли 100% ҳолатда вафот этадилар).

Даволашнинг аввалги босқичларида кузатувдаги беморларда қўлланилган антимикотикларнинг самарадорлигини таҳлил қилдик. Аниқланишича, чуқур микозларни олдини олиш мақсадида антимикотикларни тизимсиз қўлланилиши турли йўналишдаги ҳаракатлар билан тавсифланади.

Фақатгина гемобластоз билан касалланган беморларни криптококкоздан ҳимоялаш учун айнан флуконазолнинг қўлланилиши самарали бўлди.

ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларда флуконазол аксинча криптококкозни ишончли аниқланишига сабаб бўлди. Аспергиллезни олдини олиш учун антимикотиклар деярли самарасиз бўлди. Антимикотиклар ҳамда алоҳида флуконазолнинг барча чуқур микозларга нисбатан таъсири таҳлилида аниқланишича, ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларда, бу препаратлар микотик асоратларнинг тез-тез учрашини ишончли оширган. Келтирилган маълумотларни микозларни профилактикасини режалаштириш ва ўтказишда инобатга олиш мақсадга мувофиқдир.

Оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг (ОБШҚК) кандидоз зарарланиши – кузатувдаги беморларда энг кўп учрайдиган юзаки кандидоз шаклидир. Кучли иммунтанқислиги бўлган беморларда (ОИВ-инфекция) ОБШҚК ИК ривожланишига олиб келиши мумкин. Шунинг учун, мазкур касалликни ўз вақтида ва самарали тўхтатиш ИК профилактикасига ёрдам беради. Бирок, сўнгги йилларда анъанавий даволаш самарасиз бўлиб бормоқда, шу сабабдан ОБШҚК бартараф этишга янгича ёндашувларни излаш долзарб ҳисобланади. Шунга боғлиқ ҳолда, бизлар маҳаллий Фаргалс препаратини ўрганишни мақсадга мувофиқ деб топдик.

ОБШҚК кузатилган ОИВ-инфекцияси билан касалланган 38 нафар беморларда ОБШҚК ни даволаш жараёнида Фаргалс препаратининг самарадорлигини ўргандик. Беморлар, асосий (18 нафар бемор) ва назорат (20 нафар бемор) гуруҳларига ажратилди. Биринчи гуруҳда Фаргалс, назорат гуруҳида эса – Элюдрил антисептики ёрдамида анъанавий даволаш ўтказилди. Фаргалс дистилланган сув билан 1:5 нисбатда аралаштириб, кунига 3-5 марта чайиш тавсия этилди. Элюдрил – йўриқномаган мувофиқ қўлланилди. Асосий гуруҳда даволаш давомийлиги $8 \pm 0,6$ кунни ташкил этди,

назорат гуруҳида - $13 \pm 0,9$ га тенг бўлди ($p < 0,05$).

Фаргалс эритмасини қўллаш $88,9 \pm 7,4\%$ беморларнинг тўлиқ тузалишига ёрдам берди, назорат гуруҳида эса ижобий натижа фақатгина $55,0 \pm 11,1\%$ беморларда кузатилди ($p < 0,05$). Аниқланган клиник ўзгаришлар оғиз бўшлиғида *C. albicans* замбуруғларининг ажратилишининг пасайиши билан коррекция қилинди.

Асосий гуруҳдаги беморлар дастлабки уч кун ўзларини анча яхши ҳис этганларини, ОБШҚК маҳаллий намоён бўлишининг камайиши ва шиллик қаватни тикланишини аниқ белгиларини таъкидлаганлар. Бу натижалар Фаргалс таркибида антимикотик таъсир билан бир қаторда аниқ регенератив ва эпителизацияловчи хусусиятлари мавжудлиги туфайли рўй берди. Олинган натижалар ОБШҚК ни даволашда Фаргалс препаратининг анъанавий даволаш воситаларига нисбатан қийинлашганда юқори самарадорлиги ва препаратни ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларда ОБШҚК даволаш ва ИК олдини олиш учун кенг қўллаш мақсадга мувофиқлигидан далолат беради.

ХУЛОСА

«Иммунокомпроментив беморларда чуқур микозлар: клиника, ташхислаш, даволаш ва профилактика» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. LIFE program модели ёрдамида Ўзбекистон Республикасида илк бор микоз касалликларининг тарқалиш ҳисоблари амалга оширилди. Аниқланишича, 2014 йилда оғир ва сурункали микотик касалликлари бўлган беморлар сони 535640 нафарни ташкил этган. Улардан 12351 ҳолатларда ўткир микоз касалликлари, 523289 нафари сурункали касалликларга тўғри келган. Қайталанувчи кандидоз вульвовагинит (428000 ҳолатларда) ва оғиз бўшлиғининг қайталанувчи кандидози (27284) каби юзаки микозлар кўпроқ ҳолатларда аниқланган, чуқур микозлар орасида аспергиллэзлар (4150) ва инвазив кандидозлар (1825) юқори кўрсаткичларда бўлган.

2. Илк бор Ўзбекистонда замонавий серологик услублар ёрдамида ОИВ-инфекцияси ва гемобластоз билан касалланган иммункомпроментив беморларда оппортунистик чуқур микозларнинг ишончли учраши аниқланди. Бунда хавфли гуруҳлардаги гемобластозларда чуқур микозлар $57,9\%$ ни, ОИВ-инфекциясида эса $29,3\%$ ни ташкил этди.

3. Замонавий серологик синов-тизимларининг қўлланилиши оппортунистик чуқур микозларни ташхисотини тезлаштириш ва аниқлигини оширишга, *Aspergillus spp.*, ни аниқлашни ошишига ҳамда *Cryptococcus* ва *Candida* (инвазий кандидозда) замбуруғлар аниқланиши ҳисобига ажратилаётган микозлар спектрини кенгайтириш имконини беради, бу эса этиотроп терапияни ўз вақтида бошлаш ва самарадорлигига олиб келади.

4. Чуқур микозлар этиологик структурасида аспергиллалар ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларда - $40,7\%$ ни, гемобластозларда эса

– 81,8% ни, криптококклар: 44,5 % ва 18,2 % ни ташкил этди, мос равишда. Инвазив кандидоз кўзгатувчилари ҳисобланган, кандидалар ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларда 14,8% ҳолатларда учраган бўлса, гемобластоз билан касалланган беморларда эса ушбу микоз тури аниқланмади.

5. Чуқур микозларнинг мавжудлигига боғлиқ ҳолда ОИВ-инфекцияси ва гемобластоз билан касалланган иммункомпроментив беморларда клиник ва лаборатория кўрсаткичларида фарқлар аниқланди, уларни беморларни ташхислаш ва хавfli гуруҳлар шаклланишида инобатга олиш зарур.

6. Чуқур микозлар билан бирга кечган иммункомпроментив беморларни ўз вақтида, тегишли даволаш натижасида, уларнинг 38,6% да (36,4 % ОИВ-инфекцияси ва 40,9 % гемобластоз касаллиги билан касалланган беморлар) микотик асоратнинг бартараф этилиши, клиник ҳолатнинг яхшиланиши ва бемор ҳаёт сифатини ошиши билан намоён бўлувчи ижобий натижалар олинган (маълумки, тегишли этиопатогенетик давосиз бу беморлар деярли 100% ҳолатда вафот этадилар).

7. Гемобластоз билан касалланган беморларда инвазив криптококкоз ривожланишининг олдини олиш учун флуконазолни қўлланилишининг самарадорлиги аниқланди.

8. Маҳаллий биотехнологик Фаргалс препаратининг *Candida*, *Aspergillus* ва *Cryptococcus* замбуруғларига қарши юқори антимикотик фаоллиги аниқланди, бунда аспергилла ва криптококкларга нисбатан бу каби синов биринчи марта ўтказилди. Бу ҳолат *Candida*, *Aspergillus* ва *Cryptococcus* замбуруғ турлари чақирадиган микозларни даволаш ва олдини олишда мазкур препаратнинг самарадорлиги исботланди.

9. Оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати кандидози ва бурун-лаб учбурчаги юмшоқ тўқималарининг юзаки аспергиллези каби микотик асоратларни бартараф этиш учун Фаргалс препаратининг қўллашдаги самарадорлиги кўрсатилди, бу эса мос инвазив микозлар ривожланишини олдини олишда ёрдам беради.

10. Иммункомпроментив беморларда микотик асоратларга хушёрлик зарурлиги ҳамда профилактика чора-тадбирларини кучайтиришни ва ўз вақтида, мос этиотроп даволаш ўтказилиши муҳимлигини кўрсатади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ D Sc.27.06. 2017.Tib.30.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

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

ТИЛАВБЕРДИЕВ ШУХРАТ АРТИКОВИЧ

**ГЛУБОКИЕ МИКОЗЫ У ИММУНОСКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ
БОЛЬНЫХ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И
ПРОФИЛАКТИКА**

14.00.10 – Инфекционные болезни

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

ТАШКЕНТ–2020

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистана № В2018.2.DSc/Tib305.

Докторская диссертация выполнена в НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале —ZiyoNet (www.ziynet.uz).

Научный консультант:

Климко Николай Николаевич,
доктор медицинских наук, профессор
(Российская Федерация)

Официальные оппоненты:

Колбин Алексей Сергеевич
доктор медицинских наук, профессор
(Российская Федерация)

Ибадова Гульнара Алиевна
доктор медицинских наук, профессор

Худайкулова Гулнара Каримовна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита докторской диссертации состоится « ____ » _____ 2020 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+998 71) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+998 71) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2020 г.
(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2020 г.)

Л.Н. Туйчиев,
Председатель Научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

Н.У. Таджиева,
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

Б.М. Таджиев
Заместитель председателя Научного
семинара при Ученом совете по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние десятилетия глубокие (инвазивные) микозы, т.е. заболевания, вызываемые различными паразитическими грибами, превратились в важную клиническую проблему. По данным ВОЗ, «... на конец 2018 г. в мире насчитывалось примерно 37,9 млн человек с ВИЧ-инфекцией, их число продолжает расти...»¹. Пандемия ВИЧ-инфекции, рост частоты гемобластозов ведут к увеличению популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском развития микозов. Сложность и трудоемкость диагностики, неадекватность и, вследствие чего, неэффективность терапии глубоких микозов, обуславливают высокую летальность (до 70-100%). Поэтому поиск новых подходов к контролю микотических осложнений у иммунокомпрометированных больных, совершенствование их диагностики, лечения и профилактики представляются весьма актуальным.

В настоящее время в мире проводятся многочисленные научные исследования по изучению клинического течения, диагностики, лечения и профилактики глубоких микозов. Насущными задачами в данной области являются определение частоты криптококкоза, аспергиллеза, инвазивного кандидоза и повышение эффективности их терапии у иммунокомпрометированных пациентов. В данном контексте важное значение приобретают исследования по оценке эффективности современных серологических методов индикации глубоких микозов, изучение их клинических проявлений, определение резистентности возбудителей к антифунгальным препаратам и совершенствование мероприятий по предупреждению микотических осложнений у иммунокомпрометированных больных с ВИЧ-инфекцией и гемобластозами.

Наряду с широкомасштабными мерами, осуществляемыми в стране по усовершенствованию системы здравоохранения, особое внимание обращается на раннюю диагностику заболеваний, снижение частоты их осложнений и профилактику. Согласно Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 гг., для дальнейшего совершенствования медицинской помощи населению поставлены важные задачи, ориентированные на «...повышение доступности и качества медицинского и социально-медицинского обслуживания, формирование здорового образа жизни, укрепление материально-технической базы медицинских учреждений; дальнейшее развитие фармацевтической промышленности и улучшение обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами; обеспечение снижения показателей заболеваемости и повышения продолжительности жизни населения»². В свете этих задач особую значимость приобретают усилия по снижению летальности

¹World Health Organization. HIV/AIDS, 2019.

²Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

иммуноскомпрометированных больных путем своевременной диагностики у них оппортунистических глубоких микозов на основе применения современных технологий, повышения уровня специализированной медицинской помощи и улучшения качества жизни пациентов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Пять приоритетных направлений стратегии Действий развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», Постановлениями Президента Республики Узбекистан № ПП-3493 от 25 января 2018 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы противодействия распространению заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека в Республике Узбекистан», № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых правительством в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Настоящее исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Научно-исследовательские работы, направленные на изучение распространенности, этиологии, диагностики и совершенствование тактики и лечения глубоких микозов проводятся на базе ведущих мировых медицинских центров, в том числе: University of Minnesota (США), National Aspergillosis Centre (Великобритания), Global Action Fund for Fungal Infections (Швейцария), University of Lübeck (Германия), National Mycology Reference Centre (Австралия), Institute of Medical Education & Research (Индия), НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина (Российская Федерация), Национальном медицинском исследовательском центре гематологии (Российская Федерация), Республиканском центре СПИД (Республика Узбекистан), НИИ гематологии и переливания крови (Республика Узбекистан), Коллекции грибов возбудителей микозов человека НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний (Республика Узбекистан).

В настоящее время в мире получен ряд важных результатов по изучению распространенности, диагностике и лечению глубоких микозов, в частности, проанализировано значение грибов, как патогенов человека и обсуждены проблемы, возникающие в борьбе с микозами у иммуноскомпрометированных лиц (University of Aberdeen, Великобритания); выполнена оценка глобального бремени заболеваемости криптококковым

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации произведен по следующим источникам: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, www.who.int, www.nhlbi.nih.gov, www.LIFE-worldwide.org, www.gaffi.org, www.unaids.org/en, www.ecmm.info, www.isham.org, <https://academic.oup.com/mmy>, <http://mycology.szgmu.ru>, <https://mycology.adelaide.edu.au>, www.msgerc.org, www.aspergillus.org.uk др.

менингитом, ассоциированным с ВИЧ (University of Minnesota, США) и рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (University of Minnesota, США; Global Action Fund for Fungal Infections, Швейцария; Mycology Reference Centre Manchester, Великобритания); обоснованы условия успешной антифунгальной терапии микозов (University of Manchester, Великобритания), произведена оценка эффективности затрат по применению вориконазола для лечения инвазивного аспергиллеза (Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация), определена взаимосвязь между туберкулезом и аспергиллезом у больных с ВИЧ-инфекцией (НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, Республика Узбекистан).

В мире проводятся многочисленные исследования по изучению клиники, диагностики, лечения и профилактики глубоких микозов у иммунокомпрометированных больных, в том числе по следующим приоритетным направлениям: совершенствование серологических методов диагностики; оценка эффективности лечения криптококкоза, аспергиллеза и инвазивного кандидоза у больных с ВИЧ-инфекцией и гемобластозами; их диагностика и выявление особенностей клинического течения; оценка резистентности возбудителей глубоких микозов к современным антифунгальным средствам; совершенствование мер по предупреждению оппортунистических микозов.

Степень изученности проблемы. В последние годы в странах СНГ были проведены ряд научных исследований, посвященных проблеме диагностики глубоких микозов (Васильева Н.В. с соавт., 2013; Бектимиров А. М.-Т., 2013; Климко Н.Н., 2015; Зюгин И.С., 2016). Описана тенденция повышения резистентности возбудителей микозов к системным антимикотическим средствам (Иванова Л.В., 2011; Веселов А.В., Козлов Р.С., 2016; Кулько А.Б., Федорова Н.И., 2018). Наряду с ВИЧ-инфекцией отмечается повсеместный рост и частоты гемобластозов, также сопровождающихся иммунодефицитом и ростом числа осложнений, в первую очередь, глубоких микозов (Кулько А.Б., 2012; Багирова Н.С., 2013; Филоненко Е.С. и Крячок И.А., 2015, Клясова Г.А. с соавт., 2017).

Рост пораженности грибковыми заболеваниями наблюдается во всем мире, несмотря на внедрение в клинику все новых антимикотиков, разработку стандартов диагностики, терапии и профилактики глубоких микозов, более эффективных методов их определения. Быстрыми темпами увеличивается как частота микозов, так и обусловленная ими летальность (Cleveland A.A., 2012; Brown G.D., et al., 2012; George J., 2016; Denning D.W. et al., 2017).

По данным научной литературы известно, что в республике проблема глубоких микозов у иммунокомпрометированных больных полноценно не изучена. Отсутствуют сведения о распространенности криптококкоза, аспергиллеза и инвазивного кандидоза у больных с ВИЧ-инфекцией и гемобластозами, недостаточно работ по совершенствованию диагностики и профилактики этих микозов, не проведен сравнительный анализ их

клинического течения, не оценена эффективность лечения. Вышесказанное обуславливает необходимость проведения научных исследований по оптимизации диагностики глубоких микозов у иммуносупрессированных больных, повышению эффективности их лечения и совершенствованию мер профилактики.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательского графика НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний АД-010 по теме: «Усовершенствование диагностики оппортунистических микозов у ВИЧ-инфицированных с анализом резистентности возбудителей к антимикотикам» 2017-2018 гг.

Целью исследования является оптимизация диагностики, лечения и профилактики глубоких микозов у иммуносупрессированных больных.

Задачи исследования:

определить распространенность криптококкоза у иммуносупрессированных больных и оценить клинические проявления и эффективность лечения;

определить распространенность аспергиллеза у иммуносупрессированных больных и оценить клинические проявления и эффективность лечения;

определить распространенность инвазивного кандидоза у иммуносупрессированных больных и оценить клинические проявления и эффективность лечения;

оценить эффективность современных серологических методов диагностики глубоких микозов у иммуносупрессированных больных;

провести сравнительный анализ клинических особенностей течения глубоких микозов у больных с ВИЧ/СПИД и гемобластозами;

определить чувствительность возбудителей глубоких микозов к современным антифунгальным препаратам, а также к отечественному биотехнологическому препарату Фаргалс;

на основании полученных результатов разработать методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике глубоких микозов у иммуносупрессированных больных.

Объектом исследования явились больные с гемобластозами (38 чел.) и с ВИЧ-инфекцией (75 чел.), включенных в основные группы, а также 38 больных с ВИЧ-инфекцией, осложненной кандидозом слизистой полости рта (КСПР), получившие курсы лечения в специализированной клинике Республиканского центра борьбы со СПИДом и НИИ гематологии и переливания крови в 2014-2018 гг., кроме того, изучены 22 штамма *Candida spp.*, 10 штаммов *Cryptococcus neoformans* и 32 штамма *Aspergillus spp.*, изолированных от больных, а также 8 штаммов *Aspergillus spp.*, выделенных при обследовании воздуха в стационарах.

Предмет исследования составляют мокрота, сыворотка крови, промывные воды бронхов, спинномозговая жидкость, бронхоальвеолярный лаваж.

Методы исследования. В работе использованы клинические, инструментальные, биохимические, микологические, серологические, иммуноферментные, вирусологические, цитологические, статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые с помощью международной модели LIFE PROGRAM изучена микотическая ситуация в Республике Узбекистан и доказана значительная распространенность микозов, что обуславливает необходимость более глубокого их изучения;

впервые на основании использования высокочувствительных серологических диагностических систем (Bio-RAD) получены достоверные данные о частоте глубоких микозов (аспергиллез, криптококкоз, кандидоз) у иммуноскомпрометированных пациентов (ВИЧ/СПИД, гемобластозы) в Республике Узбекистан;

впервые установлено, что у больных с ВИЧ-инфекцией оппортунистические инвазивные микозы обнаруживаются как в виде моноинфекций, так и в виде их сочетания, и доказано, что именно сочетанные микозы представляют наибольшую клиническую проблему для диагностики и терапии;

впервые выявлены в сравнительном аспекте особенности клинического течения глубоких микозов у больных с ВИЧ-инфекцией и пациентов с гемобластозами;

впервые доказано, что рутинное применение антимикотиков с профилактической целью у иммуноскомпрометированных больных с инвазивным аспергиллёзом и инвазивным кандидозом не только неэффективно, но и способствует достоверному повышению частоты выявления инвазивных микозов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказано, что комплексное использование предлагаемых методов позволяет существенно повысить эффективность диагностики, лечения и профилактики глубоких микозов у иммуноскомпрометированных (ВИЧ/СПИД, гемобластозы) больных;

установлено, что частота и номенклатура оппортунистических глубоких микозов у иммуноскомпрометированных больных с ВИЧ-инфекцией и гемобластозами зависят от основного заболевания. При этом, развитие микозов сочетается с соответствующими жалобами и сопутствующими заболеваниями. Их учет может оказаться полезным при предварительной диагностике и формировании групп риска, а также при планировании и назначении рациональной терапии;

установлена профилактическая эффективность применения флуконазола для предупреждения развития инвазивного криптококкоза у больных с гемобластозами;

для купирования кандидоза слизистой оболочки рта и поверхностного аспергиллеза мягких тканей носогубного треугольника показано использование отечественного биотехнологического препарата Фаргалс, что обеспечивает профилактику развития соответствующих инвазивных микозов;

использование комплексного подхода к диагностике и лечению оппортунистических микозов у иммуносупрессированных больных способствовало сокращению продолжительности стационарного лечения (в среднем на 5 койко-дней), что снижает финансовые затраты на одного больного с осложненной микозом ВИЧ-инфекцией на 25,0 %, а у больных с гемобластозами - на 17,9 %.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в исследованиях адекватных теоретических и методических подходов, а также достаточным количеством обследованных больных и изученных культур грибов, обоснованностью и информативностью использованных клинических, инструментальных, биохимических, микологических, серологических, иммуноферментных, вирусологических, цитологических, а также статистических методов исследования. Используемые в работе методы позволили объективно оценить оптимизированные подходы к диагностике, лечению и профилактике глубоких микозов у иммуносупрессированных больных. Полученные результаты и выводы подтверждены уполномоченными организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что данное исследование, проведенное с целью оптимизации диагностики, лечения и профилактики глубоких микозов у иммуносупрессированных больных, создало предпосылки для более широкого и предметного изучения микотических заболеваний в республике. Впервые с помощью современных методических подходов определены эпидемиологические показатели распространенности микозов в Республике Узбекистан и получены достоверные данные о частоте глубоких микозов (кандидоз, аспергиллез, криптококкоз) у иммуносупрессированных пациентов (ВИЧ/СПИД, гемобластозы). Определена чувствительность местных штаммов возбудителей глубоких микозов у иммуносупрессированных больных к современным антифунгальным препаратам, а также к отечественному биотехнологическому препарату Фаргалс, при этом, впервые установлена его антимикотическая активность в отношении аспергилл и криптококков.

Практическая значимость диссертационной работы состоит в том, что учет выявленных особенностей клинического течения глубоких микозов у больных ВИЧ/СПИД и пациентов с гемобластозами может быть полезен при предварительной диагностике микозов и формировании групп риска. Использование отечественного препарата Фаргалс позволит снизить расходы

на стационарное лечение больных с аспергиллезом и инвазивным кандидозом.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по совершенствованию диагностики, лечения и профилактики глубоких микозов (кандидоз, аспергиллез, криптококкоз) у иммунокомпрометированных больных (ВИЧ/СПИД, гемобластозы):

утверждены методические рекомендации на тему: «Диагностика и лечение глубоких микозов у иммунокомпрометированных больных» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/236 от 17 декабря 2019 г.). Рекомендации способствуют повышению эффективности этиотропной терапии и снижению частоты летальных исходов путем раннего выявления возбудителей оппортунистических глубоких микозов у иммунокомпрометированных больных (ВИЧ/СПИД, гемобластозы);

утверждено методическое пособие на тему: «Современные подходы к диагностике и лечению микозов у иммунокомпрометированных больных» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-п/122 от 02.04.2018 г.). Данное пособие послужило основой приказа Министерства здравоохранения № 277 «О внедрении в практику национальных клинических протоколов по ВИЧ-инфекции» от 30 апреля 2018 года;

полученные научные результаты исследования по совершенствованию диагностики, лечения и профилактики глубоких микозов у иммунокомпрометированных больных внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в практическую деятельность Республиканского центра по борьбе со СПИДом и Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови МЗ РУз. (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/236 от 17 декабря 2019 г.). Результаты внедрения способствовали своевременной и более точной диагностике глубоких микозов у иммунокомпрометированных больных с ВИЧ-инфекцией и гемобластозами, что обеспечило повышение эффективности лечения и качества жизни больных.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, из них – 12 статей в журналах и сборниках научных трудов, в том числе 8 в республиканских и 4 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Докторская диссертация, изложенная на 185 страницах компьютерного набора, состоит из введения, пяти глав, выводов и списка использованной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации «**Современные представления о глубоких микозах и эффективные подходы к их контролю у иммуносупрессированных больных**» проведен обстоятельный анализ, обобщение и систематизация научной информации о глубоких микозах у иммуносупрессированных пациентов. Изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме, рассмотрено современное состояние диагностики и лечения микозов, сформулированы актуальные вопросы, требующие дальнейшего решения. В результате проведенного анализа литературы определены цель и задачи научного исследования.

Во второй главе диссертации «**Общая характеристика исследованного материала и использованные методы**» дана общая характеристика клинического материала и использованных методов исследования. В соответствии с целью и задачами работы в период 2014-2018 гг. проведено комплексное обследование 113 иммуносупрессированных больных с гемобластозами (38 чел.) и с ВИЧ-инфекцией (75 чел.), включенных в основные группы, а также 38 больных с ВИЧ-инфекцией, осложненной кандидозом слизистой полости рта (КСПР). Кроме того, изучены 72 штамма грибов, включающих 22 штамма *Candida spp.*, 10 штаммов *Cryptococcus neoformans* и 32 штамма *Aspergillus spp.*, выделенных от больных, а также 8 штаммов *Aspergillus spp.*, выделенных при обследовании воздуха в стационарах, в которых лечились иммуносупрессированные пациенты. Исследования проводили на базе Республиканского центра СПИД МЗ РУз., НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз., НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз. И НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией находились на 3-4 стадии заболевания в возрасте от 20 до 65 ($40,1 \pm 2,2$) лет, мужчины составили 46 (61,3%), женщины – 29 (38,7%) человек. Критерий включения в клиническое исследование: больные с ВИЧ-инфекцией с содержанием $CD4 \leq 200$ кл/мкл с наличием респираторных и менингеальных симптомов. Критерии исключения из клинического исследования: больные в возрасте до 20 лет и больные с содержанием $CD4 > 200$ кл/мкл. Больные с гемобластомами были в возрасте от

10 до 67 лет ($36,1 \pm 1,7$), мужчин было 28 (73,7%), женщин – 10 (26,3%). Критерий включения в клиническое исследование: больные с гемобластомами на фоне нейтропении после курса полихимиотерапии и при септическом состоянии непонятной этиологии. Критерии исключения из клинического исследования: больные дети в возрасте до 10 лет. Средняя длительность анамнеза у наблюдаемых больных с ВИЧ-инфекцией была равна $6,0 \pm 0,3$ года, у больных с гемобластомами – $2,7 \pm 0,1$ года, различия статистически достоверны ($p < 0,001$). Больные с гемобластомами включали 20 больных с острым миелобластным лейкозом, 8 – острым промиелоцитным лейкозом, 2 – острым эозинофильным лейкозом, 4 – острым лимфобластным лейкозом, 2 – лимфогранулематозом, 2 – хроническим лимфолейкозом (табл.2.2.). Все больные с лейкозами получали химиотерапию (доксирубин, винкристин, циклофосфат, метотрексат, цитарабин, этопозид).

При оценке эффективности предлагаемых методов диагностики глубоких микозов в качестве контроля использовали 2 группы сравнения с соответствующими больными (ВИЧ-инфекция, гемобластоzy) по 20 чел., сопоставимые по полу и возрасту с основными группами.

Материалом для исследования служили кровь, мокрота, БАЛ, отделяемое носа и околоносовых пазух, спинномозговая жидкость (СМЖ).

В работе использовали клинические, клинико-лабораторные, инструментальные, микологические, рентгенологические, серологические, иммуноферментные, вирусологические, цитологические, расчётные (модель LIFE) и статистические методы исследования. При постановке диагноза «глубокий микоз» руководствовались международными критериями, предложенными Европейской Организацией по Изучению и Терапии Рака / Микозов EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group (2008)). Полученные результаты статистически обрабатывали с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента по прикладной программе «Excel-Office-2013» на персональном компьютере. Средние величины представляли в виде $M \pm m$ (средняя \pm средняя ошибка средней). При $p < 0,05$ делался вывод о наличии статистически значимой разницы между сравниваемыми выборками. Сравнение качественных признаков выполняли с помощью теста Хи-квадрат, точным тестом Фишера и отношением правдоподобия. Статистически достоверными считали различия при значимостях $p < 0,05$.

Диссертационные исследования проводили в два этапа. На первом этапе с помощью методики LIFE PROGRAM рассчитали предварительные эпидемиологические показатели для микозов в Республике Узбекистан. Изучили чувствительность основных возбудителей грибковых заболеваний к основным антифунгальным препаратам, а также к отечественному

биотехнологическому препарату Фаргалс. С учетом полученных результатов определили наиболее важные группы иммуноскомпрометированных больных для последующего изучения.

На втором этапе провели сравнительное изучение пораженности глубокими микозами двух контингентов иммуноскомпрометированных пациентов (ВИЧ-инфекция, гемобластозы), включая аспекты клинического течения, диагностики, лечения и профилактики.

В третьей главе диссертации **«Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Республике Узбекистан и чувствительность их возбудителей к антифунгальным препаратам»** представлены результаты первого этапа выполнения диссертационной работы. Его задачей явился расчёт с помощью методики LIFE PROGRAM, предложенной международной организацией LIFE (Leading international fungal education), предварительных эпидемиологических показателей для микозов в Республике Узбекистан. Проведенное исследование явилось первым в республике. Установлено, что в 2014 г. в Республике Узбекистан количество больных с тяжелыми и хроническими микотическими заболеваниями составило 481290 человек. Острых микотических заболеваний насчитывалось 17 270 случаев, хронических - 464020. С наибольшей частотой выявлялись поверхностные микозы, такие как хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит (428000 случаев) и рецидивирующий кандидоз полости рта (27284), которые в определенных условиях могут переходить в инвазивные формы, особенно у иммуноскомпрометированных пациентов. Среди собственно глубоких микозов преобладали аспергиллезы (4150) и инвазивные кандидозы (1825). Результаты исследования показали значительную распространенность микозов в Республике Узбекистан, что обусловило необходимость более глубокого изучения эпидемиологических и клинических особенностей и совершенствование терапевтических подходов и мер профилактики наиболее значимых из них, а именно: инвазивных форм аспергиллеза, кандидоза и криптококкоза у иммуноскомпрометированных больных.

Несмотря на очевидную важность глубоких микозов, региональных данных по чувствительности их возбудителей к антифунгальным препаратам явно недостаточно. Поэтому, изучение резистентности штаммов *Aspergillus spp.* и *Candida spp.*, выделенных от больных в Республике Узбекистан, представляет несомненный научный и практический интерес. В этой связи выполнено соответствующее исследование *in vitro*. Установлено, что в настоящее время в республике для грибов рода *Candida* наиболее эффективными антимикотиками в плане эмпирической терапии являются: нистатин, амфотерицин, итраконазол. Для грибов рода *Aspergillus*: вориконазол, клотримазол, амфотерицин В, нистатин, кетоназол. Наибольшую резистентность исследованные штаммы проявляли к флюконазолу, что, в определенной степени, объясняется его длительным и

широким применением в Узбекистане. Резистентных штаммов к нистатину, наоборот, становится меньше, вероятно, из-за снижения масштабов его использования. Аналогичную чувствительность к антимикотикам демонстрировали и аспергиллы, изолированные из проб воздуха стационаров, где лечились больные групп риска. Наибольшую чувствительность культуры *Aspergillus* показывали к вориконазолу. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в отношении изученных грибов существуют препараты, оказывающие в той или иной мере антифунгальное действие, однако отсутствуют препараты с оптимальной фармакокинетикой и низкой токсичностью одинаково эффективные как в отношении грибов рода *Aspergillus*, так и родов *Candida* и *Cryptococcus*.

Проведение целенаправленных исследований позволило сфокусировать внимание на отечественном биотехнологическом препарате Фаргалс. Он представляет собой комплекс метаболитов автотрофных железоокисляющих бактерий и характеризуется широким спектром антимикробного действия, включающим кроме бактерий, грибы рода *Candida*, а также, вирусы. В результате установлена достаточно высокая активность данного препарата против всех трех родов изучаемых грибов, причем в отношении аспергилл и криптококков такое тестирование было выполнено впервые. Это дало нам основание утверждать о целесообразности изучения эффективности препарата Фаргалс для лечения и профилактики микозов, обусловленных грибами родов *Candida*, *Aspergillus* и *Cryptococcus*.

В четвертой главе диссертации **«Рациональные подходы и результаты диагностики инвазивных микозов у иммуносупрессированных больных»** представлены результаты по изучению частоты выявления глубоких микозов у иммуносупрессированных больных, представленных пациентами с ВИЧ-инфекцией и гемобластозами, входящими в группы риска.

Проведенные исследования позволили впервые в Узбекистане с помощью современных методических подходов определить реальную частоту оппортунистических глубоких микозов у иммуносупрессированных больных, представленных пациентами с ВИЧ-инфекцией и с гемобластозами. Полученные результаты представлены на рис. 1.

Частота глубоких микозов в основных группах составила 29,3% при ВИЧ-инфекции и 57,9% - при гемобластозах. Тогда как в контрольных группах (с традиционными методами обследования) – выявлено только 5,0 % и 10,0 % больных с микозами, соответственно.

Применение современных серологических тест-систем существенно ускорило индикацию этиологического агента. Кроме того, с их помощью удалось расширить спектр определяемых микозов за счет выявления *Cryptococcus*, *Candida* (при инвазивном кандидозе), а также существенно повысить частоту обнаружения *Aspergillus spp.*

Определены факторы, влияющие на частоту обнаружения глубоких микозов у данного контингента больных. Эти факторы могут служить косвенными признаками микозного поражения и вызывать настороженность в отношении грибов и мотивировать на проведение целенаправленного исследования и способствовать более раннему началу этиотропного лечения.



Рис.1. Частота обнаружения глубоких микозов у иммунокомпрометированных больных, %

Установлены различия в клинических и лабораторных показателях у больных с ВИЧ-инфекцией и с гемобластомами, при наличии и отсутствии у них оппортунистических микозов, а также в сравнении с нормальными данными. В частности, при биохимических исследованиях крови наблюдалась следующая картина. Общий белок у всех пациентов находился в пределах нормы. Мочевина у больных с ВИЧ-инфекцией также была в норме, тогда как у больных с гемобластомами она почти в два раза превышала нормальные показатели ($p < 0,05$). Креатинин у пациентов с ВИЧ-инфекцией соответствовал норме. У больных с гемобластомами как с микозами, так и без них, он был ниже нормы ($p < 0,05$). АЛТ и АСТ при ВИЧ-инфекции достоверно превышали нормальные уровни, особенно это касалось больных с микозами ($p < 0,05$). У больных с гемобластомами указанные ферменты были значительно ниже нормы ($p < 0,05$). Билирубин во всех группах превышал нормальные показатели, в большей степени - при гемобластомах ($p < 0,05$). При сравнении показателей между группами с

микозами и без них, обнаружено наличие достоверных различий в уровнях билирубина и холестерина ($p < 0,05$). При этом изменения в содержании билирубина при ВИЧ-инфекции и гемобластозах имели разную направленность: в первом случае билирубин был выше у больных с микозами, а во втором – у больных без микозов. Выявленные различия, по-видимому, обусловлены патогенетическими проявлениями глубоких микозов у конкретных групп иммунокомпрометированных пациентов и их целесообразно учитывать при диагностике грибковой инвазии и формировании групп риска.

В пятой главе диссертации «**Особенности клинического течения, рациональное лечение и профилактика глубоких микозов у иммунокомпрометированных больных**» рассмотрены особенности клинического течения, терапии и профилактики оппортунистических глубоких микозов у иммунокомпрометированных больных с ВИЧ-инфекцией и гемобластозами, входящих в группу риска.

Наряду со своевременной диагностикой важную роль в обеспечении эффективности проводимого лечения играет этиологическая расшифровка микотического осложнения. Виды и частота выявленных нами глубоких микозов у иммунокомпрометированных больных в основных группах представлены на рисунке 2.

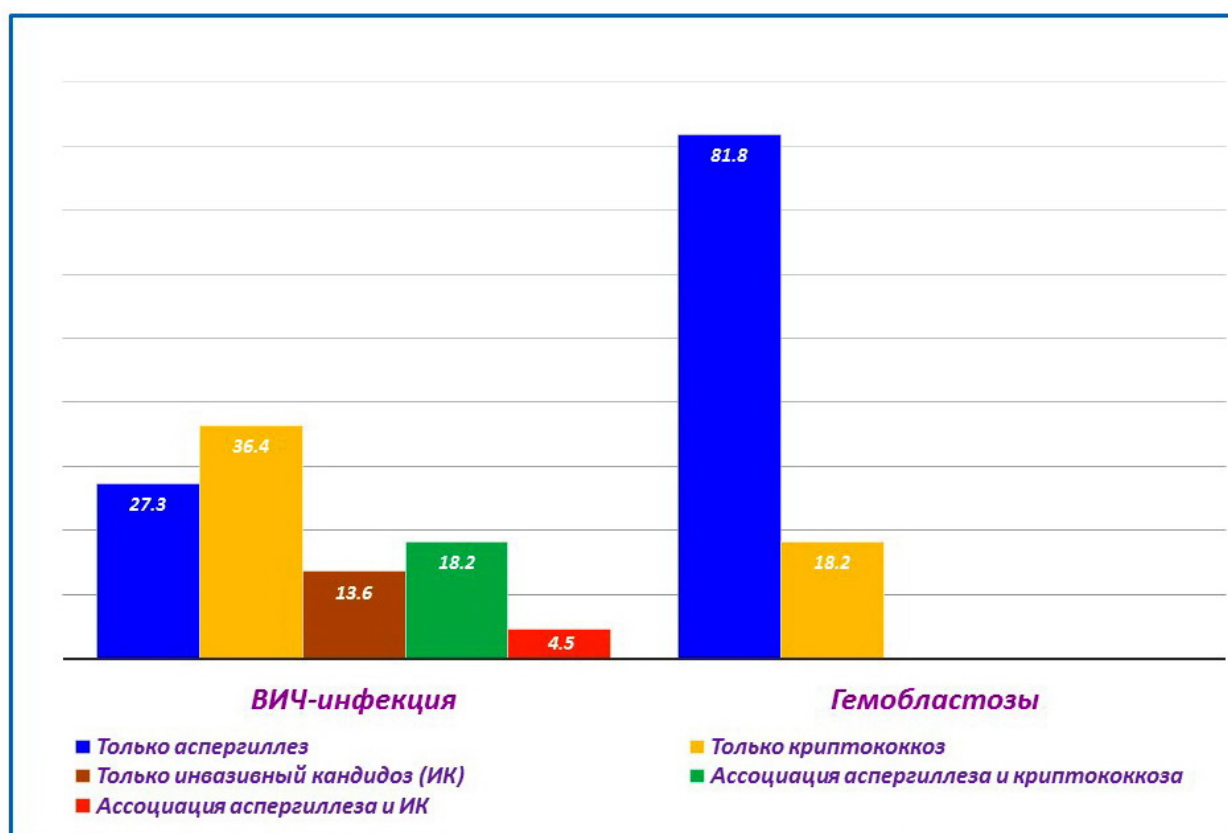


Рис. 2. Виды и частота глубоких микозов у иммунокомпрометированных больных (основные группы)

При ВИЧ-инфекции из глубоких микозов чаще всего диагностировался криптококкоз (36,4 %), далее следовал аспергиллез (27,3 %), сочетанное поражение криптококкоза с аспергиллезом присутствовало в 18,2 %, инвазивный кандидоз (ИК) – в 13,6 % и сочетание аспергиллеза с ИК выявлено лишь в 1-м случае (4,5 %). У больных с гемобластозами оппортунистические глубокие микозы были представлены только в виде моноинфекций: аспергиллез (81,8 %) и криптококкоз (18,2 %). Сочетанных микозов не выявлено.

В контрольных группах с традиционными методами диагностики частота обнаружения глубоких микозов при ВИЧ-инфекции составила 5,0 %, при гемобластозах – 10,0 %. Все выявленные глубокие микозы были представлены только аспергиллезом.

Таким образом, при обследовании 113 больных основных групп, у 44 (38,9 %) из них обнаружены глубокие микозы, а при обследовании 40 больных контрольных групп, такие микозы найдены только у 3 (7,5 %) из них, т.е. почти в пять раз меньше. Диагностированные микозы были представлены аспергиллезом, криптококкозом, ИК и их сочетаниями.

Раннее установление достоверного этиологического диагноза обеспечило, в свою очередь, возможность незамедлительного начала адекватной комплексной терапии микозного осложнения. В процессе лечения определены особенности клинического течения и рациональные подходы к терапии оппортунистических инвазивных микозов у рассматриваемого контингента больных.

Всего нами выявлено 27 случаев аспергиллеза, из них 6 (22,2 %) больных было с ВИЧ-инфекцией и 18 (66,7 %) с гемобластозами из основных групп, остальные 3-е (11,4 %) - были из контрольных групп. Анализ сопутствующих заболеваний показал, что для аспергиллеза при ВИЧ-инфекции характерно наличие анемии, что, вероятно, является проявлением патогенетического влияния данного микоза на гематологические показатели (снижение эритроцитов и гемоглобина). Дополнительный вклад в развитие анемии, по-видимому, вносит и достоверно более частое кровохарканье (наличие крови в мокроте) у этих больных. При гемобластозах аспергиллез, как правило, сопровождался пневмониями, что свидетельствует о преимущественном поражении аспергиллами нижних дыхательных путей. Представленные данные демонстрируют существенные различия в течении инвазивного аспергиллеза у разных групп иммунокомпрометированных больных.

У обследованных больных как с ВИЧ-инфекцией, так и с гемобластозами, инвазивный аспергиллез, в основном, проявлялся поражением легких, учитывая жалобы, наличие клинических проявлений, а также данные рентгенологических исследований. При этом, наиболее информативным и эффективным методом была МСКТ (рис. 3.). С ее помощью у 58,3% обследованных больных с аспергиллезом обнаруживали

характерные для пневмонии изменения, а также очаги деструкции и полости в легких, которые нередко сочетались с симптомом «ореолы». У ряда больных с гемобластозами заболевание начиналось с поверхностной колонизации аспергиллами дыхательных путей и придаточных пазух носа, что проявлялось сопутствующим ринитом и соответствующими жалобами.

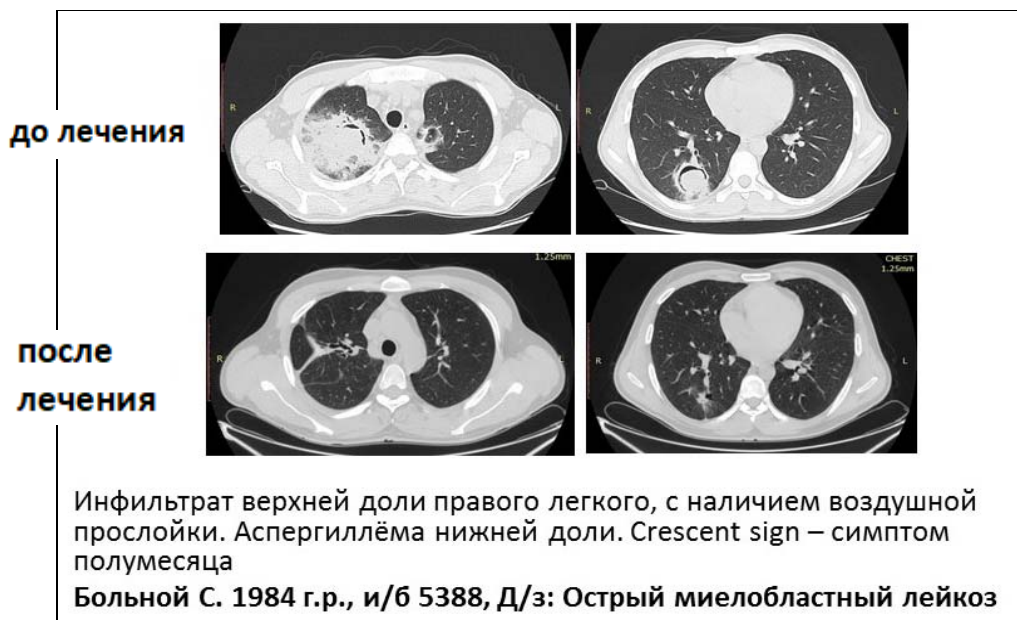


Рис. 3. Аспергиллез легких (МСКТ)

Комплексная терапия аспергиллеза включала: назначение антифунгальных препаратов, устранение или снижение выраженности факторов риска, а также, при необходимости, хирургическое удаление пораженных тканей. Препаратом выбора являлся вориконазол (в/в 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг/сут или п/о 800 мг в 1-й день, затем 400мг/сут в 2 приёма). Альтернативные препараты: каспофунгин (в/в 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут), липидный комплекс амфотерицина В (амбизон) (в/в 5 мг/кг/сут). При поверхностном аспергиллезе в качестве наружного антимикотика использовали отечественный биотехнологический препарат Фаргалс, характеризующийся высокой антифунгальной активностью. Фаргалс применяли в виде примочек на пораженный участок 2 р/сут, а также в разведении 1:5 в физиологическом растворе в виде полоскания ротовой полости 2 р/сут в течение 10-14 дней.

Антифунгальную терапию продолжали до исчезновения клинических признаков заболевания, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также завершения периода нейтропении. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляла 20 дней, достижение полной ремиссии - 60 дней. Однако у больных с сохраняющейся иммуносупрессией проводили более длительное лечение. Устранение или снижение выраженности факторов риска достигали успешным лечением основного заболевания, отменой или снижением дозы

стероидов или иммуносупрессоров, а также коррекцией нейтропении. Кроме того, эффективность терапии больных с ВИЧ-инфекцией с инвазивным аспергиллезом оценивали по динамике содержания лимфоцитов CD4 в процессе лечения. Если до лечения оно было достоверно ниже такового больных без микозов ($91,3 \pm 8,2$ кл/мм³ и $119,5 \pm 9,8$ кл/мм³, соответственно, $p < 0,05$), то после лечения у пациентов с позитивными результатами повышалось, приближаясь к уровню CD4 у больных без микозов ($117,9 \pm 10,3$ кл/мм³, различия с данными больных без микозов недостоверны - $p > 0,05$).

Криптококкоз выявлен в 12 случаях, из них 8 (66,7 %) было больных с ВИЧ-инфекцией и 4 (33,3 %) – при гемобластозах. Все больные с криптококкозом входили в основные группы. У больных контрольных групп данный микоз не обнаруживался. Анализ сопутствующих заболеваний показал, что для криптококкоза при ВИЧ-инфекции характерно наличие септического состояния, поражений дыхательной системы (хронический бронхит) и ЦНС (энцефалопатия). При гемобластозах криптококкоз, как правило, сопровождался поражением дыхательной системы (пневмония, острый бронхит), слизистой оболочки носа (ринит), слизистой полости рта (КСПР). Таким образом, как и в случае с аспергиллезом, наблюдались существенные различия в течении инвазивного криптококкоза у разных групп иммунокомпрометированных больных.

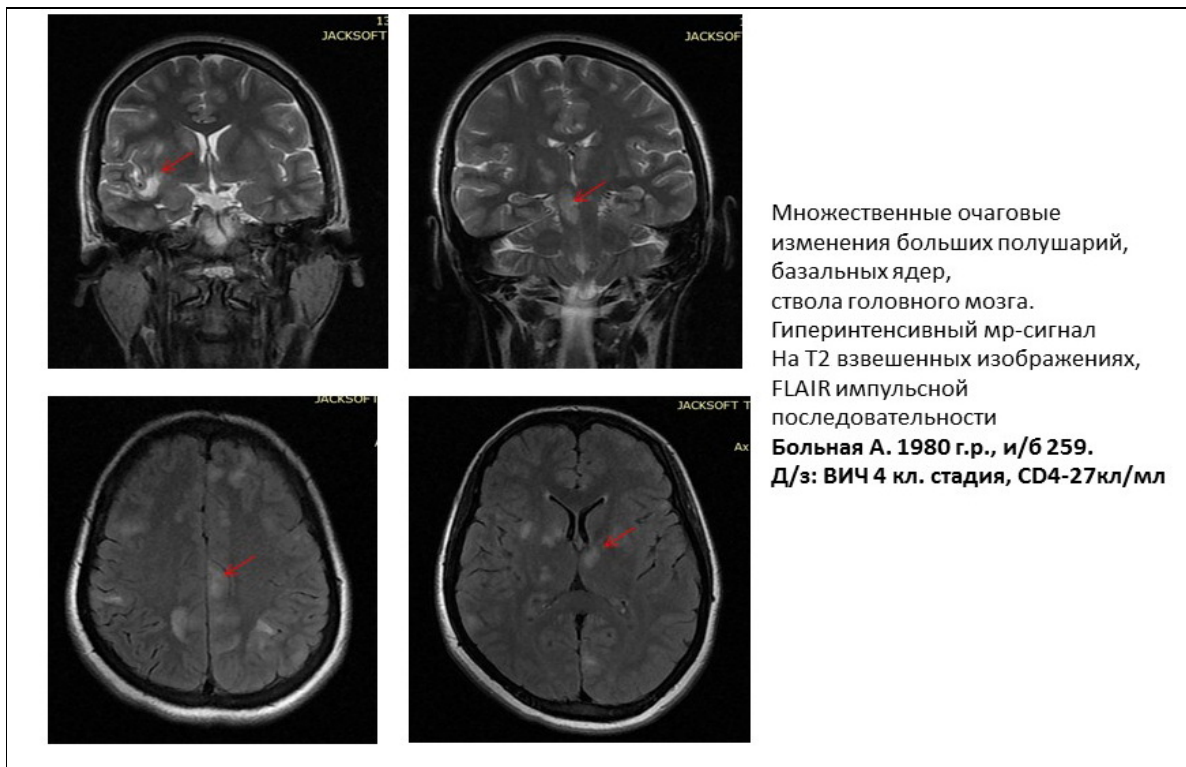


Рис. 4. Криптококкоз при ВИЧ-инфекции (МРТ головного мозга)

Криптококкоз у больных, в основном, выражался в виде менингитов. Его характерным признаком являлось высокое внутричерепное давление выше 250 мм вод. ст. Такое давление часто сочеталось с отеком зрительного

нерва, нарушением зрения, нарушением сознания и патологическими рефлексами, что проявлялось соответствующими жалобами. Из рентгенологических исследований при криптококковом менингите предпочтительнее было МРТ-исследование головного мозга (рис. 4.). При этом у трети пациентов (33,3 %) выявляли атрофию коркового слоя, реже - поражения вещества головного мозга. При поражении легких использовали МСКТ. При этом обнаруживали интерстициальную инфильтрацию и лимфоаденопатию, субплевральные очаги с нечеткими контурами, шаровидные образования в субплевральных отделах верхних долей и образование полостей.

Лечение при криптококкозе включало антифунгальную терапию, коррекцию внутричерепного давления и купирование или снижение выраженности факторов риска. Выбор и продолжительность применения антимикотиков зависели от состояния больного и локализации процесса, фоновой патологии, а также от фармакокинетики и фармакодинамики препарата.

В качестве препарата выбора использовали амфотерицин В (0,7-1,0 мг/кг/сут) не менее 2-х недель, затем назначали флуконазол по 400-800мг/сут не менее 8 недель. При риске или развитии нефротоксичности амфотерицина В применяли липидный комплекс амфотерицина В по 5мг/кг/сут не менее 2 недель, затем флуконазол по 400-800мг/сут не менее 8 недель. В качестве альтернативных средств использовали: флуконазол в/в или п/о 800-1200мг/сут, вориканазол в/в 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг/сут или п/о 400 мг/сут в 2 приема, итраконазол п/о 400 мг/сут. Антифунгальную терапию продолжали до стойкого купирования клинических признаков инфекции, устранения или стабилизации радиологических признаков, эрадикации возбудителя из СМЖ, крови и очагов поражения, а также завершения периода выраженной иммуносупрессии. У больных СПИДом антифунгальную терапию прекращали только после эффективной трехмесячной антиретровирусной терапии (АРТ), когда количество CD4+ Т-лимфоцитов в крови превышало 100–200 кл/мкл. При последующей неэффективности АРВТ применение антимикотиков возобновляли.

Коррекцию внутричерепного давления считали обязательным условием снижения ранней летальности и предотвращения инвалидизации пациентов. Больным с давлением СМЖ более 250 мм вод. ст. проводили отток СМЖ до снижения давления до уровня менее 200 мм вод. ст., затем выполняли ежедневные пункции до стойкой нормализации давления.

Устранение или снижение выраженности факторов риска, например, благодаря отмене или снижению дозы ГКС и иммуносупрессоров, а также АРТ у больных СПИДом являлись необходимыми условиями успешного лечения криптококкоза. У ВИЧ-позитивных больных с криптококковым менингитом АРТ начинали после стабилизации состояния больного и достижения устойчивого эффекта антифунгальной терапии.

Инвазивный кандидоз (ИК) был выявлен только у трех пациентов основной группы с ВИЧ-инфекцией, что составило 13,6 % от всех глубоких микозов, обнаруженных у пациентов данной группы. В контрольных группах данный микоз не обнаруживался. ИК протекал у наблюдаемых больных преимущественно в форме острого диссеминированного кандидоза (ОДК). Непосредственно после постановки диагноза начинали противокандидозное лечение. В качестве основных препаратов назначали каспофунгин (в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут) и флуконазол (в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут). В качестве альтернативных препаратов использовали вориконазол (в/в 12 мг/кг/сут в 1-й день, затем 8 мг/кг/сут или п/о 800мг в 1-й день, затем по 400 мг/сут) и липидный комплекс амфотерицина В (в/в 5 мг/кг/сут). Длительность терапии составляла не менее 14 дней после нормализации температуры тела и исчезновения других возможных признаков ИК.

Глубокие микозы выявлялись нами чаще всего в виде моноинфекций (88,6 %). Однако у 5-ти пациентов имели место случаи сочетанного микоза (11,6 %). Все они входили в основную группу с ВИЧ-инфекцией. Сочетанные микозы в 4-х случаях были представлены ассоциацией инвазивного аспергиллеза с криптококкозом, а в одном случае – сочетанием аспергиллеза с ИК.

Пациенты с ассоциацией инвазивного аспергиллеза и криптококкоза, в основном, предъявляли жалобы на кашель, наличие высыпаний на СПР, септическое состояние, лихорадку, заторможенность. Больной с сочетанием аспергиллеза с ИК жаловался на кашель, наличие высыпаний на СПР, общую слабость, нарушение зрения.

У пациентов с ассоциацией инвазивного аспергиллеза и криптококкоза сопутствующие заболевания были представлены в виде ВГВ, энцефалопатией и острой задержкой мочи. У больного с ассоциацией аспергиллеза с ИК сопутствующими заболеваниями явились КСПР в сочетании с опоясывающим лишаем.

При антифунгальной терапии применяли по возможности препараты, активные в отношении обоих компонентов: амфотерицин В (по 0,7—1,0 мг/кг/сут) и вориконазол (в/в 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг/сут). Это касалось и других лечебных манипуляций (снижение внутричерепного давления). Обращали внимание на устранение тяжелой интоксикации (назначение в/в инфузий до 1,5-2,0 л/сут, включающих дополнительное парентеральное питание). При этом в приоритете были патологические состояния и симптомы, определяющие основную тяжесть заболевания. Наш опыт показал, что сочетанный микоз представляет наибольшую клиническую проблему, как в плане диагностики, так и в плане терапии.

В таблице даны обобщенные результаты лечения иммунокомпрометированных больных, осложненных глубокими микозами.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что своевременное и адекватное лечение иммуносупрессированных больных позволило у 38,6% из них (36,4 % у больных с ВИЧ-инфекцией и 40,9 % у больных с гемобластозами) получить позитивные результаты (как известно, без соответствующего этиопатогенетического лечения такие больные погибают практически в 100% случаев), проявляющиеся купированием микотического осложнения, улучшением клинического состояния и существенным повышением качества жизни больных.

Таблица

Обобщенные результаты лечения иммуносупрессированных больных, осложненных глубокими микозами

№ пп.	Результаты лечения	Больные с глубоким микозом	
		Основная группа	
		ВИЧ-инфекция	Гемобластозы
1.	Купирование инвазивного микоза	8 (36,4 %)	9 (40,9 %)
2.	Летальный исход вначале терапии	9 (40,9 %)	6 (27,3 %)
3.	Летальный исход в процессе или по окончании терапии	5 (22,7 %)	7 (31,8 %)
	Всего:	22 (100 %)	22 (100 %)

Нами проанализирована эффективность антимикотиков, примененных у наблюдаемых больных на предыдущих этапах лечения. Установлено, что бессистемное применение антимикотиков с целью профилактики глубоких микозов характеризуется разнонаправленным действием. Эффективным оно оказалось лишь в отношении предупреждения криптококкоза у больных с гемобластозами, причем только при использовании флуконазола. У ВИЧ-больных флуконазол напротив способствовал достоверному повышению частоты обнаружения криптококкоза. Для предупреждения аспергиллеза антимикотики были практически бесполезны. При анализе действия, как суммарно всего пула антимикотиков, так и отдельно флуконазола, в отношении всей группы глубоких микозов, установлено, что у ВИЧ-больных эти препараты достоверно повышали частоту микотических осложнений. Представленные данные целесообразно учитывать при планировании и проведении профилактики микозов.

Кандидозное поражение слизистой оболочки полости рта (КСР) – одна из наиболее часто встречаемых форм поверхностного кандидоза у наблюдаемых больных. У пациентов с выраженным иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция) КСР может явиться причиной развития инвазивного

кандидоза (ИК). Поэтому своевременное и эффективное купирование данного заболевания способствует профилактике ИК. Однако, в последние годы традиционное лечение становится все менее эффективным, поэтому поиск новых подходов к купированию КСПР представляется весьма актуальным. В этой связи, мы сочли целесообразным исследование отечественного препарата Фаргалс.

Нами изучена эффективность Фаргалса при лечении КСПР у 38 больных с ВИЧ-инфекцией, осложненных КСПР. Больные были разделены на основную (18 больных) и контрольную (20) группы. В первой группе для лечения применяли Фаргалс, в контрольной – традиционную терапию с помощью антисептика элюдрила. Фаргалс использовали в разведении исходного раствора дистиллированной водой в соотношении 1:5 в виде полосканий 3-5 раз в сутки. Элюдрил – согласно инструкции. Продолжительность лечения в основной группе составила $8\pm 0,6$ дней, а в контрольной – $13\pm 0,9$ ($p<0,05$). Использование раствора Фаргалса способствовало полному выздоровлению у $88,9\pm 7,4\%$ больных, тогда как в контрольной группе позитивный эффект получен лишь у $55,0\pm 11,1\%$ больных ($p<0,05$). Выявленные клинические изменения коррелировали со снижением обсемененности *C. albicans* слизистой полости рта. Больные в основной группе уже в первые три дня отмечали значительное улучшение самочувствия, быстрое снижение выраженности местных проявлений КСПР и явные признаки восстановления слизистой оболочки. Это стало возможным благодаря наличию у Фаргалса наряду с антимикотическим действием, существенных регенеративных и эпителизирующих свойств. Полученные данные свидетельствуют о большей эффективности Фаргалса при лечении КСПР по сравнению с традиционными препаратами и целесообразности более широкого его использования у больных с ВИЧ-инфекцией для лечения КСПР и профилактики ИК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему: «Глубокие микозы у иммунокомпрометированных больных: клиника, диагностика, лечение и профилактика» сделаны следующие выводы:

1. С помощью модели LIFE PROGRAM впервые проведены расчеты распространения микозов в Республике Узбекистан. Установлено, что в 2014 году количество больных с тяжелыми и хроническими микотическими заболеваниями составило 535 640 человек. Из них острых микозов было 12351 случай, хронических – 523289. С наибольшей частотой выявлялись поверхностные микозы, такие как хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит (428000 случаев) и рецидивирующий кандидоз полости рта (27284), среди собственно глубоких микозов превалировали аспергиллезы (4150) и инвазивные кандидозы (1825).

2. Впервые в Узбекистане с помощью современных серологических методов достоверно определена пораженность оппортунистическими глубокими микозами иммуносупрессированных больных, представленных пациентами с ВИЧ-инфекцией и гемобластозами. При этом частота глубоких микозов в группах риска при ВИЧ-инфекции составила 29,3 %, при гемобластозах - 57,9 %.

3. Использование современных серологических тест-систем позволяет ускорить и повысить точность диагностики оппортунистических глубоких микозов, увеличить частоту обнаружения *Aspergillus spp.*, а также расширить спектр определяемых микозов за счет выявления грибов *Cryptococcus* и *Candida* (при инвазивном кандидозе), обуславливая тем самым своевременное начало этиотропной терапии и ее эффективность.

4. В этиологической структуре глубоких микозов аспергиллы составили 40,7 % при ВИЧ-инфекции и 81,8 % - при гемобластозах, криптококки: 44,5 % и 18,2 %, соответственно. Кандиды, как возбудители инвазивного кандидоза, у больных с ВИЧ-инфекцией выявлены в 14,8 % случаев, у больных с гемобластозами данный вид микоза не диагностировался.

5. Выявлены клинические и лабораторные различия у иммуносупрессированных больных с ВИЧ-инфекцией и гемобластозами в зависимости от наличия глубоких микозов, которые необходимо учитывать при обследовании пациентов, диагностике и формировании групп риска.

6. Своевременное и адекватное лечение иммуносупрессированных больных, ассоциированных с глубокими микозами, позволило у 38,6 % из них (36,4 % у больных с ВИЧ-инфекцией и 40,9 % у больных с гемобластозами) получить позитивные результаты (как известно, без соответствующего этиопатогенетического лечения такие больные погибают практически в 100% случаев), проявляющиеся купированием микотического осложнения, улучшением клинического состояния и существенным повышением качества жизни больных.

7. Установлена эффективность профилактического применения флуконазола для предупреждения развития инвазивного криптококкоза у больных с гемобластозами.

8. Выявлена высокая антимикотическая активность отечественного биотехнологического препарата Фаргалс против всех трех родов изучаемых грибов, причем в отношении аспергилл и криптококков такое тестирование было выполнено впервые. Это свидетельствует о целесообразности изучения эффективности данного препарата для лечения и профилактики микозов, обусловленных грибами родов *Candida*, *Aspergillus* и *Cryptococcus*.

9. Показана эффективность использования Фаргалса для купирования таких микотических осложнений, как кандидоз слизистой оболочки рта и поверхностный аспергиллез мягких тканей носогубного треугольника, что способствует профилактике развития соответствующих инвазивных микозов.

10. Полученные результаты указывают на необходимость настороженного отношения к микотическим осложнениям у иммунокомпрометированных больных, важность усиления мер профилактики и проведения своевременной и адекватной этиотропной терапии.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 27.06. 2017.Tib.30.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL
ACADEMY AND RESEARCH INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY,
MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES**

TILAVBERDIEV SHUKHRAT ARTYKOVICH

**DEEP MYCOSIS IN IMMUNOCOMPOMIZED PATIENTS: CLINIC,
DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREVENTION**

14.00.10 - Infectious diseases

**ABSTRACT OF THE DOCTORAL (DSc) THESIS
IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2020

The theme of the doctoral dissertation was registered by the Higher Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan No. B2018.2.DSc / Tib305.

Doctoral dissertation was performed at the Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume) is available on the web page at (www.tma.uz) and the Information and Education Portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Scientific Advisor:

Klimko Nikolay Nikolaevich

Doctor of Medical Sciences, professor
(Russian Federation)

Official opponents:

Kolbin Alexey Sergeevich

Doctor of Medical Sciences, professor
(Russian Federation)

Ibadova Gulnara Alievna

Doctor of Medical Sciences, professor

Khudaykulova Gulnara Karimovna

Doctor of Medical Sciences, associate professor

Leading organization:

Tashkent Pediatric Medical institute

The defense of the doctoral dissertation will be held on " _____ " _____ 2020y. at _____ o'clocks at a meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy. Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobi, 2. Tel / Fax: (+998 71) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru.

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered for No. ____). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobi, 2. Tel / Fax: (+998 71) 150-78-25.

An abstract of the dissertation was sent " _____ " _____ 2020y.
(register of the distribution protocol No. _____ of " _____ " _____ 2020y.)

L.N. Tuychiev,

Chairman of the Scientific council
awarding scientific degrees,
Doctor of Medicine Sciences, professor

N.U. Tadjieva,

Scientific Secretary of the Scientific
council awarding scientific degrees,
Doctor of Medicine Sciences, associate professor

B.M. Tadjiev,

Deputy Chairman of scientific seminar at
the Scientific council awarding scientific degrees,
associate professor
Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (annotation of doctoral dissertation)

The aim of the research work: to optimize the diagnosis, treatment and prevention of deep mycoses in immunocompromised patients (HIV / AIDS, hemoblastoses).

The object of the research work: 113 immunocompromised patients with hemoblastoses (38 people) and with HIV infection (75 people) included in the main groups, as well as 38 patients with HIV infection complicated by candidiasis of the oral mucosa. 72 strains of fungi, including 22 strains of *Candida spp.*, 10 strains of *Cryptococcus neoformans* and 32 strains of *Aspergillus spp.*, isolated from patients, as well as 8 strains of *Aspergillus spp.*, isolated when examining air in hospitals in which immunocompromised patients were treated.

Scientific novelty of the research work consists in the following:

for the first time using the international model LIFE PROGRAM, the mycotic situation in the Republic of Uzbekistan was studied and the significant prevalence of mycoses was proved, which necessitates a more in-depth study of them;

for the first time, based on the use of highly sensitive serological diagnostic systems (Bio-RAD), reliable data were obtained on the frequency of deep mycoses (aspergillosis, cryptococcosis, candidiasis) in immunocompromised patients (HIV / AIDS, hemoblastoses);

for the first time it was established that opportunistic invasive mycoses are found in patients with HIV infection both in the form of mono-infections and in the form of their combination, and it is proved that combined mycoses represent the greatest clinical problem for diagnosis and therapy;

the features of the clinical course of deep mycoses in patients with HIV infection and patients with hemoblastoses were first identified in a comparative aspect;

for the first time it has been proved that the routine use of antimycotics for prophylactic purposes in immunocompromised patients with invasive aspergillosis and invasive candidiasis is not only ineffective, but also contributes to a significant increase in the frequency of detection of invasive mycoses.

Implementation of the research results: Based on the scientific results obtained to improve the diagnosis, treatment and prevention of deep mycoses (candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis) in immunocompromised patients (HIV / AIDS, hemoblastoses):

Methodological recommendations on the topic “Diagnosis and treatment of deep mycoses in immunocompromised patients” were approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-3 / 236 dated December 17, 2019). This methodical guide helps to increase the effectiveness of etiotropic therapy and reduce the frequency of fatal outcomes by early detection of opportunistic pathogens of deep mycoses in immunocompromised patients (HIV / AIDS, hemoblastoses);

The methodical manual on the topic “Modern approaches to the diagnosis and treatment of mycoses in immunocompromised patients” was approved

(conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8H-Π / 122 of 04/02/2018). This manual served as the basis of the order of the Ministry of Health No. 277 “On the implementation of national clinical protocols on HIV infection” dated April 30, 2018;

The obtained scientific results of a study to improve the diagnosis, treatment and prevention of deep mycoses in immunocompromised patients have been introduced into practical health care, in particular, in the practical activities of the Republican AIDS Center and the Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8H-3 / 236 dated December 17, 2019). The results of the introduction contributed to the timely and more accurate diagnosis of deep mycoses in immunocompromised patients with HIV infection and hemoblastoses, which ensured an increase in the effectiveness of treatment and the quality of life of patients.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, a literature review, a chapter with a description of materials and research methods, three chapters of our own research, conclusions, conclusions, practical recommendations, and a list of references. The text of the dissertation is 185 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОКОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I Часть; Part I)

1. Тилавбердиев Ш. А., Мавлянова Ш. З., Азизова Н. Н. Состояние цитокинового статуса у иммунокомпрометированных больных с кандидозом слизистой полости рта // Проблемы медицинской микологии. – Россия, 2015. – №1. – С. 28-30. (14.00.00; №107).

2. Тилавбердиев Ш. А., Мавлянова Ш. З. Микозы и ВИЧ-инфекция // Медицинский журнал Узбекистана. – Узбекистан, 2015. – №5. – С.67-71. (14.00.00; №8).

3. Тилавбердиев Ш.А., Клишко Н.Н., Деннинг Д.В. Использование модели LIFEProgram для оценки распространенности тяжелых хронических микотических заболеваний в Республике Узбекистан // Проблемы медицинской микологии. – Россия, 2016. – №3. – С. 3-6. (14.00.00; №107).

4. Tilavberdiev S. A., Denning D.W., Klimko N.N. Serious fungal diseases in the Republic of Uzbekistan // European Journal of Clinical Microbiology&Infectious Diseases. - Germany, 2017. - Volume 36, N 6. - P. 925–929. (Global IF (5) 1.60).

5. Тилавбердиев Ш. А., Исхаков Э. Д., Бегулов А. А., Исаева Г. Н., Абрарова Д. Р., Рахматова Х. А., Файзуллаева З., Осипова С. О. Первый опыт диагностики криптококкоза у ВИЧ-инфицированных и больных с гемабластомами в Узбекистане // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Спец. выпуск. – Часть1. – Узбекистан, 2017. – С.196-200. (14.00.00; №15).

6. Тилавбердиев Ш. А. Борьба с ВИЧ-инфекцией на современном этапе: цели и задачи // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Спец. выпуск. - Часть1. - Узбекистан, 2017. - С.200-206. (14.00.00; №15).

7. Тилавбердиев Ш. А., Файзуллаева Д. Б., Исаева Г. Н., Абрарова Д. Р. Первый случай успешного лечения криптококкового энцефалита у ВИЧ-инфицированного больного (описание клинического случая). // Медицинский журнал Узбекистана. – Узбекистан, 2017. – №5. – С.53-56. (14.00.00; №8).

8. Тилавбердиев Ш. А. Сочетанный микоз у больного с ВИЧ-инфекцией (описание клинического случая) // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Спец. выпуск. – Узбекистан, 2017. - №5-6. – С.49-54. (14.00.00; №15).

9. Тилавбердиев Ш. А., Абрарова Д. Р., Исхаков Э. Д., Бегулов А. А., Рахматова Х. А., Осипова С. О. Клинический случай поверхностного аспергиллёза мягких тканей лица у больного с острым миелобластным лейкозом // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Узбекистан, 2017. - №3-4. – С.93-96. (14.00.00; №1).

10. Тилавбердиев Ш. А., Клишко Н. Н. Оппортунистические микозы у иммунокомпрометированных больных с гемабластомами и ВИЧ-инфекцией // Проблемы медицинской микологии. – Россия, 2018. – №3. – С. 26-29. (14.00.00; №107).

11. Тилавбердиев Ш. А. Глубокие микозы при ВИЧ-инфекции: иммунологические аспекты (Обзор литературы) // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Узбекистан, 2018. - №3. – С.141-149. (14.00.00; №17).

12. Тилавбердиев Ш. А., Холматова К. Ш., Бектемиров А. М.-Т., Рахматова Х. А., Тойчиев А. Х., Осипова С. О. Чувствительность клинических штаммов *Aspergillus spp.* и *Candida spp.* к антимикотикам // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Спец. выпуск. – Узбекистан, 2019. - №5. – С.230-238. (14.00.00; №15).

II Бўлим (II Часть; PartII)

13. Тилавбердиев Ш. А., Мавлянова Ш. З. Оптимальные подходы к терапии кандидозов слизистой полости рта у иммунокомпрометированных больных // Проблемы медицинской микологии. – Россия, 2015. – №2. – С.103.

14. Тилавбердиев Ш. А., Бектемиров А. М.-Т. Чувствительность грибов *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* к отечественному биотехнологическому препарату Фаргалс // Материалы Республиканской научно-практической конференции (с международным участием) «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» – Узбекистан, 2016. – С.436-438.

15. Тилавбердиев Ш. А., Клишко Н. Н. Контроль инвазивных микозов у иммунокомпрометированных больных: проблемы и перспективы // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Узбекистан, 2017. - №2. - С.113.

16. Тилавбердиев Ш.А., Исхаков Э.Д., Бегулова А.А., Исаева Г.Н., Абрарова Д.Р., Рахматова Х.А., Мингбаева Ш.Н., Осипова С.О. Комплексная диагностика глубоких микозов у ВИЧ-инфицированных и больных гемобластозами в Узбекистане // Материалы научно-практической конференции «Инфекция и лекарственная резистентность» – Узбекистан, 2017. – С.196-200.

17. Тилавбердиев Ш. А., Исаева Г. Н., Абрарова Д. Р., Рахматова Х. А. Значение глубоких микозов при ВИЧ-инфекции // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Спец. выпуск. – Узбекистан, 2017. - №5-6. – С.131-132.

18. Тилавбердиев Ш. А. Частота инвазивных микозов у иммунокомпрометированных пациентов с ВИЧ-инфекцией и больных лейкозом в Узбекистане // Материалы Всероссийского конгресса по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXI Кашкинские чтения), Россия, Санкт-Петербург, 6-8 июня 2018 г. Проблемы медицинской микологии. – Россия, 2018. – №2. – С. 119-120.

19. Тилавбердиев Ш. А. Роль оппортунистических микозов при ВИЧ-инфекции // Сборник тезисов VI международной Конференции по ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии. – Россия, 2018. - С.104.

20. Тилавбердиев Ш. А., Исаева Г. Н., Аббарова Д. Р. Роль глубоких микозов у иммуносупрессированных больных. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Спец. выпуск. – Узбекистан, 2018. - №6. - С.147.

21. Тилавбердиев Ш. А., Исхаков Э. Д. Значение оппортунистических микозов при острых лейкозах // Сборник научных трудов IV-международного Узбекско-Турецкого конгресса гематологов и трансфузиологов. – Узбекистан, 2018. – С.80-82.

22. Тилавбердиев Ш. А. К вопросу о роли инвазивных микозов при ВИЧ-инфекции // Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». - Россия, 2019. – С. 378.

23. Тилавбердиев Ш. А., Бектимиров А. М.-Т. Антимикотическая активность нового биотехнологического препарата «Фаргалс» // Проблемы медицинской микологии. – Россия, 2019. – №2. – С.137.

24. Тилавбердиев Ш. А., Клишко Н. Н. Лечение инвазивных микозов у иммуносупрессированных больных с ВИЧ-инфекцией и гемобластозами. // Материалы Российско-Китайского конгресса по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии (XXII Кашкинские чтения), Россия, Санкт-Петербург, 13-15 июня 2019 г. Проблемы медицинской микологии. – Россия, 2019. – №2. – С.137.

25. Тилавбердиев Ш. А. Диагностика и лечение глубоких микозов у иммуносупрессированных больных. Методические рекомендации. – Ташкент, 2018. – 24 с.

26. Тилавбердиев Ш. А., Клишко Н. Н. Иммуносупрессив беморларда микозларни ташхислаш ва даволашнинг замонавий ёндашувлари. Услубий қўлланма. – Тошкент, 2018. – 64 б.

Автореферат «Инфекция, иммунитет ва фармакология» илмий-амалий журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди. (26.12.2019 й.)

Босишга рухсат этилди 26.12.2019 й. Бичими 60x84^{1/16}.
Рақамли босма усули. Times гарнитураси. Шартли босма табағи 3,5.
Адади 100 нусха. Буюртма № 87.

Гувоҳнома реестр №10-3719.
“Тошкент кимё-технология институти” босмахонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.

