

**ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК 616.24-002.828-07-084

**Зоидбоева Нуринисо Зухурулоевна**

**Современные аспекты грибкового поражения лёгких:  
ранняя диагностика, лечение, профилактика**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

**Душанбе-2021**

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней №1 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».

**Научный руководитель:** **Одинаев Шухрат Фарходович**  
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».

**Официальные оппоненты:** **Бобоходжаев Октам Икромович**  
доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино», советник директора ГУ «Республиканского центра по защите населения от туберкулёза»

**Султанов Акбархон Исмоилович**  
кандидат медицинских наук, врач  
Эндокринологического центра Хатлонской области

**Оппонирующая организация:** ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 6D.КOA-038 при ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Адрес: 734003, г. Душанбе, проспект Рудаки, 139, [www.tajmedun.tj](http://www.tajmedun.tj), +992918724088.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

**Учёный секретарь диссертационного совета**  
кандидат медицинских наук, доцент

**Р. Дж. Джамолова**

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации.** Еще с древних времен человеку были известны клинические проявления грибковых поражений кожи, глаз, внутренних органов. Открытие электронной микроскопии, различных оптических приборов в медицине позволило обнаружить множество микроорганизмов, паразитирующих у человека, в том числе и грибов, вызывающих порой летальные заболевания у человека и животных.

С конца 19 века по сегодняшний день в медицине известны более 300 видов грибов опасных для человека и проблема лечения возбудителей грибковых заболеваний, таких как кандидоз, кератомикоз, геотрихоз, криптококкоз, хромомикоз, споротрихоз и другие плесневые микозы по сегодняшний день остается в числе нерешённых задач [Ю.Т.Дьяков, 2016; Н.П.Елинова, 2013; С.Е.Мазина, 2018]. В литературе последних лет многие заболевания, вызываемые грибами и их спорами стали называться оппортунистическими инфекциями и, как показывает практический опыт работы они входят в компетенцию лечения врачей различных специальностей: терапевтов, педиатров, пульмонологов, гинекологов, хирургов, дерматологов, урологов, онкологов и т.д. [Б.С.Белов, 2010; В.Г.Корнишева, 2018; Е.И.Шмелев, 2016; A.L.Flores-Mireles, 2015]. Что же все таки послужило значительному росту грибковой инфекции в последнее десятилетие?. Вполне очевидно, что взаимодействие целого комплекса факторов начиная с ухудшения экологических до низкого уровня санитарно-гигиенических условий жизни и неправильного питания и лечения, стало причиной резкого снижения антиинфекционной резистентности [Н.Н.Беляева, 2003; Т.М.Колмиец, 2018].

Помимо того, эти факторы способствовали нарушению баланса между нормальной флорой и иммунным ответом организма, резкой активации условно-патогенных грибов, расширяя спектр возбудителей, вызывающих поражения кожи и внутренних органов. Не последнее место в сложной цепи факторов риска роста и размножения грибов занимает нерациональная антибактериальная терапия, иммунокор-регулирующая терапия, цитостатики, гормональные препараты, лучевая и химиотерапия, гемодиализные процедуры, что приводит к селекции устойчивых штаммов микроорганизмов и развитию грибковых осложнений [Е.В.Ачилова, 2018; А.С.Белевский, 2018].

Более того, нельзя не отметить, что большая часть медицинского персонала имеет факт кандидоносительства, что также увеличивает риск инфицирования внутрибольничными штаммами грибов. Нередко встречаются случаи длительного самолечения или нелечения поверхностных или глубоких микозов, (аспергиллез, кандидоз, геотрихоз, зигомикоз, криптококкоз и др.) эндокринных нарушений, туберкулеза, бронхиальной астмы, хронических процессов в лёгких, онкологической патологии, лейкозов, ВИЧ-инфицированных лиц, что вызывает резистентность и устойчивость грибковой флоры к лекарственным препаратам [О.А.Омельчук, 2018; М.Д.Ричардсон, 2014; R.Canton, 2011; L.He, 2011].

Согласно исследованиям экспертов ВОЗ, каждый пятый житель планеты хотя бы один раз перенес грибковое поражение или страдает грибковым

поражением хронической формы. На сегодняшний день сложилась ситуация, когда микозы стали по частоте приближаться к простудным заболеваниям. В данном аспекте Республика Таджикистан не является исключением, поскольку официальные статистические данные Министерства здравоохранения позволяют утверждать, что с начала 2014 года по сегодняшние дни распространенность болезней органов дыхания стабильно занимает ведущее место среди других классов болезней, превышая аналогичные показатели в 3 раза по распространенности. Переплетение комплекса этиопатогенетических факторов, антисанитарные условия работы и жизни, отдалённость кишлаков от центральных больниц, отсутствие чистой питьевой воды в кишлаках создают оптимальные условия для роста и размножения различных видов микроорганизмов, бактерий и грибов [М.М.Негматов, 2000; Н.И.Мустафокулова, 2015; Х.Б.Каюмов, 2018].

Внедрение новых биотехнологических процессов в производствах, токсические, радиационные влияния, а также аллергическая сенсibilизация организма, влияние комплекса профессиональных вредностей (пневмокониоз, асбестоз, лаки, краски, угольная пыль, бисенноз, хлопок и т.д.) создают все предпосылки респираторной сенсibilизации грибами, спорами грибов. В этом плане одним из приоритетных направлений является изучение основных триггеров роста грибов. Практическим врачам пульмонологам доподлинно известен печальный опыт работы с пациентами с патологией лёгких, обусловленной грибковой и смешанной инфекцией, поскольку эффективность большинства антимикотиков на поздних стадиях заболевания полностью отсутствует, что ставит врача в тупиковую ситуацию с неблагоприятным исходом для пациента.

К тому же на сегодняшний день многие виды грибов, их патогенность, вирулентность и другие аспекты медицине остаются малоизученными. Рассматривая климато-географические факторы республики надо отметить длительный жаркий период года, сухость атмосферного воздуха, отдалённость от морей и малочисленность рек, осадков, низкую самоочищающуюся способность воздуха, что несомненно способствует развитию вторичной патологии органов дыхания [М.Якубов, 2008; Н.И.Мустафокулова, 2015; У.Р.Расулов, 2011; Х.Х.Хайдарова, 2004; Х.Б.Каюмов, 2018]. В этом плане представляет значительный интерес комплексное обследование больных с грибковыми пневмониями с микологическим изучением мокроты, определением культуры грибов, изучением их иммунологической перестройки, а также выбором тактики адекватного лечения.

### **Степень изученности научной проблемы**

Интерес к изучению данной проблемы возник с истечением времени, когда всё более часто стали регистрироваться случаи неуспешного лечения пневмоний атипичного генеза. В течение многих лет они носили «маску» атипичных форм пневмоний, тогда как наиболее часто встречаемая была грибковая обсеменённость. В диссертации были использованы наработки и развиты идеи российских и зарубежных авторов, относительно неудовлетворительных результатов после лечения грибковых инфекций, а зачастую летальных исходов [В.С.Боровицкий, 2018; Е.П.Киселева, 2010].

Согласно многочисленным исследованиям и научным публикациям современных пульмонологов, вполне своевременно и обоснованно напрашиваются сомнения в тактике ведения пациентов с трудноизлечимыми формами пневмоний, бронхиальной астмой, бронхоэктазами в лёгких и многих других хронических форм заболеваний бронхолёгочной системы. Причём, по собственным практическим наблюдениям, а также ряда авторов, медикаментозное лечение грибковых форм заболеваний лёгких и бронхов, зачастую бывает неэффективным [О.Е.Марфенина, 2007; В.П.Харченко, 1998; З.Р.Хисматуллина, 2018].

На сегодняшний день, множество исследователей и ученых мира проводят испытания новых методов и препаратов для лечения грибковых инфекций. Одним из таких вопросов, по-прежнему остаётся аспект эффективности антимикотической терапии аспергиллёза. Современные сведения показывают, что для каждого третьего пациента грибковая пневмония является летальной. Показатель диапазона резистентности к антимикотикам ежегодно растёт и, в связи с этим, препараты последних поколений являются дорогостоящими [В.Л.Мокеева, 2018; R.Canton, 2011].

При этом, следует учитывать быструю резистентность паразитов-грибов к препаратам, особенно при слиянии сопутствующих патологий или хронических заболеваний, таких как хроническая пневмония, сахарный диабет, прогрессирующий атеросклероз и т.д. [Б.С.Белов, 2010; D.Kabelitz, 1993]. Изучение вопросов микологии, несмотря на большое количество литературы, в нашей республике не получило дальнейших разработок. Практический опыт и литературные сведения показывают, что врачи в настоящее время назначают различные антимикотики, без учёта чувствительности, зачастую, неадекватно или неправильно, несколько препаратов из одной группы. Учёт этого обстоятельства, позволяет своевременно корректировать состояние бронхолёгочной системы, что дает возможность значительно снизить риск развития осложнений и летальности [С.Н.Куликов, 2012; Н.П.Елинов, 2011; Г.Н.Матюша, 2004].

**Теоретическая и методологическая основы исследований.** В Республике Таджикистан, на сегодняшний день микологические исследования проводятся крайне редко, тогда как грибковая инфекция присутствует и трансформируется под влиянием различных антибактериальных препаратов, гормонов. Многие малоизвестные вышеуказанные аспекты являются актуальными, что обусловлено климато-географическими условиями республики, факторами питания, экологическими факторами что усугубляет и создаёт дополнительные трудности для врачей. Это обстоятельство, в свою очередь, требует глубокого изучения аспектов микологии, поскольку грибы часто прикрываются и протекают под «клинической маской» бронхиальной астмы, хронического бронхообструктивного синдрома, аллергических заболеваний. В данном аспекте в наших исследованиях изучались патогенные грибы для организма человека, их рост на питательных средах, триггеры их роста и размножения, методы лечения. К тому же, большая часть пациентов обращаются к врачам на поздних стадиях заболеваний, зачастую не выполняют предписаний врача после 1-го курса лечения, а также самостоятельно меняют терапию, нарушают диету и т.д. Однако, отсутствуют единые диагностические критерии и стандарты клинического лечения «миконосительства» и «микоинвазии»,

и поэтому частота её выявления в республике низкая [В.Л.Белянин, 2001; А.А.Степанова, 2018].

### **Общая характеристика работы**

**Цель работы:** изучить микологический пейзаж мокроты, варианты клинического течения и разработать алгоритм ранней диагностики и лечения грибкового поражения лёгких.

**Объект исследования.** Обследовано 140 пациентов - жителей Республики Таджикистан, страдающих заболеваниями органов дыхания. Среди обследованных, были больные с хроническими и затяжными формами бронхолегочных заболеваний. Среди обследованных с хроническими заболеваниями лёгких было 90 пациентов с кандидозом лёгких - 1 группа обследованных. Обследовано 50 пациентов, у которых регистрировались острые и затяжные формы заболеваний лёгких и бронхов - 2 группа.

**Предмет исследования.** Предметом исследования было изучение микологического обсеменения лёгких на фоне сопутствующей хронической патологии. При этом, наиболее важным аспектом предмета изучения было бактериологическое выделение гриба-возбудителя, с оценкой его патоморфологических особенностей. Также проведена оценка эффективности антимикотической терапии препаратами из различных групп. Всем обследованным пациентам дана бактериологическая и клиническая оценка в аспекте индивидуальной чувствительности к антимикотической терапии и вида выделенного гриба.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить грибковый и микробный пейзаж микрофлоры мокроты у пациентов с кандидозом лёгких.
2. Изучить основные триггеры роста микотической инфекции и варианты клинического течения грибковых и грибково-смешанных пневмоний.
3. Установить основные иммунологические нарушения при кандидозе лёгких с определением критериев ранней диагностики.
4. Разработать алгоритм диагностики и лечения с оценкой эффективности применения триазоловых противогрибковых средств.

**Методы исследования.** Все исследования проведены на лабораторной базе Таджикского НИИ профилактической медицины. На каждого пациента заполнялась специально разработанная анкета с указанием анамнестических данных, факторов риска формирования бронхолегочной патологии, общеклинических исследований. Для верификации правильного диагноза применялись современные и адекватные методы исследования: общеклинические и специальные, соответственно пульмонологическому плану. Общеклинические методы исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, ЭКГ. Специальные методы исследования: диагноз кандидоза лёгких у данных пациентов верифицировался на основании данных рентгенологического обследования, компьютерной томограммы, а также микологического анализа мокроты, с выделением гриба в титре более  $10^3$ .

Также, изучалась иммунологическая реактивность организма при микоинвазии. С целью выявления эффективности лечения, проведены

комплексные бактериологические сравнительные исследования при применении различных групп антимикотических препаратов. Иммунологические исследования проведены с целью повышения собственного иммунитета и повышения эффективности основного лечения.

**Отрасль исследования.** Диссертационная работа посвящена научным проблемам пульмонологии и соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни: подпункт 3.4. Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; подпункт 3.7. Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека. Исследования отражают один из основных разделов внутренней медицины - пульмонологию. Содержание диссертации полностью отражает исследования по бронхолёгочной патологии, в частности острому бактериальному и грибковому обсеменению лёгких и бронхов. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации отражают поставленные задачи, обоснованы и логически вытекают из результатов проведённых исследований.

**Этапы исследования.** Написание диссертации проводилось поэтапно. Первым этапом нами была изучена литература по данной проблематике. Затем, была сформирована тема и цель диссертации. Учитывая особенности питания, социально-бытовых условий, а также условий работы и проживания, нами выделены приоритетные триггеры роста грибов у обследуемых пациентов. Следующим этапом нами проводилось распределение пациентов на 2 группы: с хронической и острой патологией лёгких. Следующим этапом оценивалось бактериологическое состояние мокроты и выделение гриба, т.е. всем обследуемым были проведены исследования следующих показателей: бактериологический анализ мокроты, посев мокроты, клиническое обследование, компьютерная рентгенография, ФВД, иммунологические исследования. На заключительном этапе исследования проводилась оценка эффективности терапии антимикотическими препаратами из различных групп и разработка алгоритма диагностики и профилактики миконосительства.

**Основная информационная и исследовательская база.** В диссертационной работе подробно изучены основные научные труды, посвящённые различным аспектам микологии в различных регионах мира. Изучены материалы Российских научных конференций и научных трудов по различным проблемам микологии и пульмонологии. Проведён анализ научных исследований, трудов и диссертаций, защищённых в Республике Таджикистан. Исследования проводились на базе пульмонологических отделений ГКБ №2 г. Душанбе и клиники профессиональных заболеваний.

**Достоверность диссертационных результатов.** Подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследования и обеспечены представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

**Научная новизна исследования.** Диссертационные исследования являются одними из первых в республике по изучению грибковых заболеваний лёгких за последнее десятилетие. Результаты исследований позволили установить основную этиологическую структуру грибковых пневмоний у взрослого населения республики на современном этапе, оценить особенности и варианты клинического течения кандидоза лёгких, обособленного различными видами грибов. Проведена оценка роли и удельный вес различных видов грибов и бактериальной микрофлоры в формировании кандидоза лёгких. Впервые за многие годы, проведен глубокий анализ клинико-лабораторных симптомов грибковых пневмоний, изучены основные иммунологические нарушения, характерные для грибковой инвазии лёгких. Показана взаимосвязь вида сенсибилизации (микогенная или в сочетании с бактериальной) с характером течения заболевания и состоянием иммунной системы. Выявлено, что сенсибилизация макроорганизма к микроорганизму при затяжных и хронических бронхолегочных заболеваниях практически всегда означает микогенную сенсибилизацию, независимо от нозологического варианта. Бактериальная сенсибилизация сопровождается воспалением бронхов и лёгких в тех случаях, когда уже присутствует микогенная сенсибилизация. Изолированно бактериальная сенсибилизация в изучаемых нозологических группах практически не встречается. Со стороны гуморального звена иммунной системы у больных при микогенной сенсибилизации выявлена выраженная гиперчувствительность (повышение показателя общего IgE сыворотки крови в шесть раз). Достоверно установлено угнетение клеточного звена иммунитета, в виде снижения содержания Т-лимфоцитов в периферической крови.

В настоящей работе, впервые на большом клиническом материале определены частота и основные триггеры роста микогенной инфекции у пациентов групп риска. Отмечена динамика роста и изменения видового разнообразия условно-патогенных возбудителей в патогенезе грибковых заболеваний. Приведена клинико-микологическая классификация наиболее распространенных инфектантов. Предложена принципиальная схема обследования больных при подозрении на глубокие микозы, основанная на комплексном подходе к диагностике грибковых инфекций, с учетом предрасполагающих факторов, клинических и патогенетических особенностей заболеваний и лабораторных методов исследования.

**Теоретическая ценность исследования.** Заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов. Результаты исследований внедрены в практику стационарной и поликлинической службы ЦГБ г. Нурек, в педагогическую деятельность кафедры внутренних болезней №1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино, а также в практическую деятельность пульмонологических отделений ГКБ №2 и клиники профессиональных заболеваний.

**Практическая ценность исследования.** Проведенные исследования позволяют своевременно выявить пациентов группы риска развития кандидоза лёгких, нуждающихся в проведении дополнительных микологических, бактериальных, иммуноферментных, вирусологических исследований с целью выявления носительства или инвазии/аллергии другой инфекции. Апробирован и

внедрен в практическую деятельность оптимальный лечебно-диагностический алгоритм при сопутствующей патологии. Подтверждено, что взаимоотношения организма с микотической инфекцией и специфическими бактериями определяются как носительство, инвазия и/или аллергия и диктуют необходимость дифференцированного подхода к лечению, поскольку во многом определяют клиническую картину, течение и период ремиссии заболевания. Определен порядок действий практического врача в виде алгоритма ведения детей изучаемых нозологических групп. Комплексное клинико-лабораторное обследование позволяет выделить среди них лиц, с заболеваниями респираторного тракта, в группу больных с риском развития микогенной сенсibilизации. Полученные данные существенно дополняют знания о патогенезе затяжных и хронических заболеваний органов дыхания при микогенной сенсibilизации и позволяют проводить этиотропную и патогенетически обоснованную терапию. Практическая ценность настоящей работы состоит в том, что представленная клинико-микологическая структура грибковых возбудителей позволит врачам-микологам лучше ориентироваться в большом разнообразии инфектантов, наиболее часто встречающихся на территории РТ, и определить тактику лечения больных. Для практического здравоохранения проведена оценка эффективности различных групп противогрибковых средств триазолового и имидазолового ряда. Использование алгоритмов лабораторной диагностики облегчит микробиологам процедуру выделения и определения наиболее распространенных оппортунистических грибковых возбудителей. Принципиальная схема обследования больных при подозрении на глубокие микозы, наглядно способствует выделению группы риска больных, у которых наиболее вероятно развитие грибковых инфекций.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

- Кандидоз лёгких на современном этапе не протекает изолированно и зачастую, его трудно выделить из общей клинической картины фоновых заболеваний. Наиболее информативными в плане диагностики и дифференциальной диагностики кандидоза лёгких являются компьютерная томография, цифровая рентгенография, а также миколого-бактериальный анализ мокроты, с выделением культуры гриба.
- Этиологическая структура кандидоза лёгких на современном этапе в большинстве случаев характеризуется сочетанной полимикробной флорой и представлена миконосительством дрожжевых и плесневых грибов, а также бактериальной микрофлоры, что способствует микотическому инфицированию, сенсibilизацию организма и обуславливает хронизацию процесса и основные синдромы основного заболевания.
- Носительство и/или инвазия организма пациентов различными видами грибковой инфекции вторично вызывают сенсibilизацию организма больных, обуславливают тяжесть течения патологии легких и бронхов.
- Кандидоз лёгких и развитие микогенной сенсibilизации связано с угнетением Т-клеточного иммунитета, снижением активности фагоцитов, выраженным повышением общего иммуноглобулина Е сыворотки крови (в шесть раз).

- При инвазивном кандидозе лёгких существует зависимость рентгенологической картины от времени заболевания: очаговые и интерстициальные изменения легких являются ранними признаками инвазивного кандидоза лёгких.
- Своевременная ранняя диагностика и применение в комплексе лечения препаратов из группы триазола или имидазола определяют благоприятный исход основного заболевания, продлевая период ремиссии.

**Личный вклад соискателя.** Автор является врачом терапевтического отделения ЦГБ г. Нурек и принимала непосредственное участие в разработке целевых программ по реабилитации и санаторно-восстановительной терапии больных с кандидозом лёгких, в клиническом обследовании больных, организации проведения инструментальных, лабораторных исследований, микологических исследований при лаборатории Таджикского Научно-исследовательского института профилактической медицины (г. Душанбе). Диссертантом самостоятельно выбрано научное направление исследования, разработана специальная карта обследования пациентов, проведены анализ медицинской документации, интерпретация полученных результатов, статистическая обработка и обобщение полученных результатов и написание диссертации.

**Апробация диссертации и информация об использовании её результатов.** Основные положения работы доложены и обсуждены на 66-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» (Душанбе, 2018), а также на XIV международной научно-практической конференции молодых ученых ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Научная дискуссия: Актуальные вопросы достижения и инновации в медицине» (Душанбе, 2019). Материалы диссертационного исследования также доложены на научно-практической конференции «Вопросы коморбидности в клинике внутренних болезней» (Душанбе, 2018), а также на Международном конгрессе кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний» (Душанбе, 2019), на Евразийском Конгрессе кардиологов (Ташкент, Узбекистан 2019), на заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам (ТГМУ, 2018).

**Опубликование результатов диссертации.** Основные результаты диссертации опубликованы в 13 печатных работах, в том числе 3 публикации в изданиях, рекомендованных для изложения диссертационных исследований Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан и 1 учебно-методическая разработка.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 179 странице компьютерного текста (*рифм Times New Roman - 14, 1,5*) и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, методов статистической обработки результатов, трех глав собственных исследований с их обсуждением, заключения и списка использованной литературы. Материалы диссертации иллюстрированы 22 рисунками и 20 таблицами. Библиографический указатель содержит 231 источник литературы, из которых 186 на русском языке и 45 иностранных авторов.

## Содержание работы

**Материал и методы исследования.** За период с 2016 по 2019 гг. обследовано 140 пациентов с патологией органов дыхания. Среди обследованных были больные с хроническими, острыми и затяжными формами бронхолегочных заболеваний. С кандидозом лёгких было обследовано 90 пациентов, продолжительность заболевания у которых была от 1 до 22 лет (1 группа). Вторую группу составили пациенты с острыми и затяжными формами заболеваний лёгких и бронхов. В качестве контрольных показателей были использованы клинико-лабораторные данные и показатели 20 практически здоровых лиц- контрольная группа. Среди обследованных пациентов 1 группы были пациенты с заболеваниями на фоне различных бронхолегочных патологий (бронхиальная астма, хронический обструктивный болезнь легких, бронхоэктатическая болезнь и т.д.). Диагноз кандидоза лёгких у данных пациентов верифицировался на основании данных рентгенологического обследования, компьютерной томограммы, а также микологического анализа мокроты с выделением гриба в титре более  $10^3$  (согласно международным стандартам и протоколам). Диагнозы пациентов 2 группы (острые формы) в основном были представлены острым бронхитом, острой катаральной ангиной и ларингитом, острой пневмонией, затяжной пневмонией.

Обращает внимание, что большая часть в группе больных с грибковыми поражениями лёгких было пациенты с бронхиальной астмой ( $n=30$ ), причём из них, 22 пациента регулярно принимали перорально кортикостероиды или аэрозольные препараты (ингаляционные формы). Из 140 обследованных пациентов было 101 мужчина и 39 женщин; возраст обследованных больных от 22 до 63 лет. Основную массу больных 1-й группы составили лица в возрасте старше 50 лет- 42,1%. Во 2-й группе больных с острыми заболеваниями бронхолегочной системы преобладали лица до 30 лет- 18 (12,8%) и столько среди лиц старше 50 лет 18 (12,8%).

**Критерии включения** пациентов в обследование:

- Длительность заболевания более 1 года (для 1 группы);
- Наличие выраженного бронхообструктивного синдрома, кровохарканья, одышки или БА;
- Наличие специфической рентгенологической картины;
- Наличие документированного подтверждения пневмонии, ХОБЛ, БА, ХБ и т.д.;
- Наличие в мокроте грибковой флоры в титре более  $10^3$  (для 1 группы);  
Дополнительно: повышенные уровни противогрибковых антител даже при отсутствии клинической картины заболевания.

**Критерии исключения** пациентов из обследования:

- Наличие онкологических заболеваний и опухолей;
- Наличие специфического процесса в лёгких (туберкулез, онкологические заболевания);
- Несогласие или отказ пациента.

Помимо общеклинических методов исследования пациентам проводились бактериологические, микологические исследования мокроты с определением вида

возбудителя и чувствительности к препаратам. Исследованы основные показатели функции внешнего дыхания: спирометрические и пневмотахометрические показатели. Специальные исследования включали в себя микологическое исследование мокроты, бактериологические исследования.

Стационарное обследование и лечение прошли все обследованные пациенты. На первом этапе диагностических исследований нами выращивалась культура или по необходимости использовались стандартные тест системы с микробной нагрузкой  $1 \times 10^7$  КОЕ/мл. Активность противогрибкового функционирования оценивали с помощью стандартных тест систем, предназначенных для плесневых и дрожжевых грибов. Для этого нами применены две системы – для определения активности дрожжевых грибов *Candida albicans*, АТСС-885; для определения активности плесневых грибов *Aspergillus niger*, АТСС-16404. На следующем этапе исследования нами в лечении использовались 3 препарата из доступных в аптечной сети антигрибковых групп из группы триазолов. Первым 30 пациентам назначался итраконазол (микогал) ТОО «Абди Ибрахим ГлобалФарм», Казахстан, следующим 30 пациентам – вориконазол Voriconazole, БИОКАД ЗАО (Россия) форма выпуска: лиофилизат д/пригот. концентрата д/пригот. р-ра д/инф.: 200 мг фл., в третьей группе, 30 пациентов, применялся микосист (в/в Гедеон Рихтер).

#### **Методы исследования**

**Бактериологическое исследование.** Первичный посев мокроты осуществляли количественным методом на плотные питательные среды: агар с 5% кровью барана, желточно-солевой агар по Чистовичу, Эндо, Сабуро, тиогликолиевая среды. Идентификацию выделенных чистых культур осуществляли общепринятыми методами. Антибиотикочувствительность определяли дискодиффузионным методом.

**Иммунологическое обследование** включало определение основных показателей иммунного ответа и исследование показателей Т- и В-клеточного иммунитета методом СД-типирования, с использованием моноклональных антител серии ИКО «Мед Био Спектр», Москва, определение иммуноглобулинов А,М,С (Mancim G et al, 1965), общего IgE методом твердофазного иммуноферментного анализа с набором реагентов ИФА (ЗАО «АлкорБио»).

**Микологическое исследование.** Активность противогрибкового функционирования оценивали с помощью стандартных тест систем, предназначенных для плесневых и дрожжевых грибов: для дрожжевых грибов *Candida albicans*, АТСС-885; для плесневых грибов *Aspergillus niger*, АТСС-16404. На первом этапе проводили микроскопию окрашенных по Грамму нативных препаратов. При микроскопии выявляли различные элементы гриба: дрожжевые клетки, псевдомицелий, мицелий. Далее, для получения роста культур дрожжевых грибов, мокроту на среду Сабуро ("Pronadisa", Испания). За нормальные показатели считались количественная норма грибов в титре до КОЕ  $10^3$  в 1 мл мокроты. Для плесневых грибов достаточно выявления элементов плесневого гриба при микроскопии или высева плесневого гриба из патологического материала.

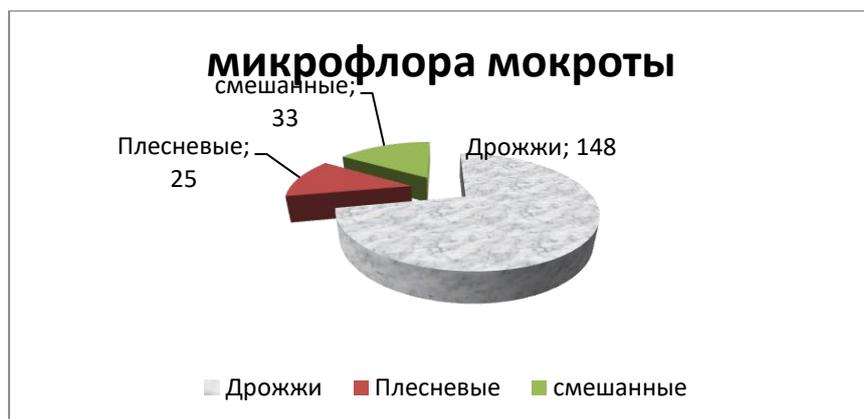
**Спирометрия.** Для оценки функции внешнего дыхания определяли следующие спирографические показатели: ЧД, ДО, МОД, ЖЕЛ, ОФВ, ФЖЕЛ,

МВЛ, ОО; пневмотахометрические показатели: ПТМвд. и ПТМвыд, индекс Тиффно. Спирографию проводили на аппарате ErichJaegerGmbH, Germany

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 10,0 (Statsoft, США). Нормальность распределения выборки определяли по критерию Шапиро-Уилка. Вычислялось среднее арифметическое значение (M), его стандартная ошибка ( $\pm m$ ), а также медиана (Me) и 25-75 квартили (25q-75q). Для относительных величин определялись доли (%). Парное сравнение относительных величин проводилось с помощью критерия  $\chi^2$ , включая поправку Йетса, и по точному критерию Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты исследований

Микологический анализ мокроты обследованных пациентов позволил вырастить на твёрдых средах бактериальную и грибковую микрофлору. Бактериологическим методом было высеяно более 8 видов дрожжевых грибов и 6 видов плесневых грибов. Из общего числа выращенных культур, у 2-х групп обследованных пациентов высеяно 148 (85,5%) культур дрожжевых грибов и 25 (14,5%) культур плесневых грибов, что составило в общей сложности 173 (100%) культуры (рисунок 1).



**Рисунок 1.- Общее количество высеянных культур в двух группах**

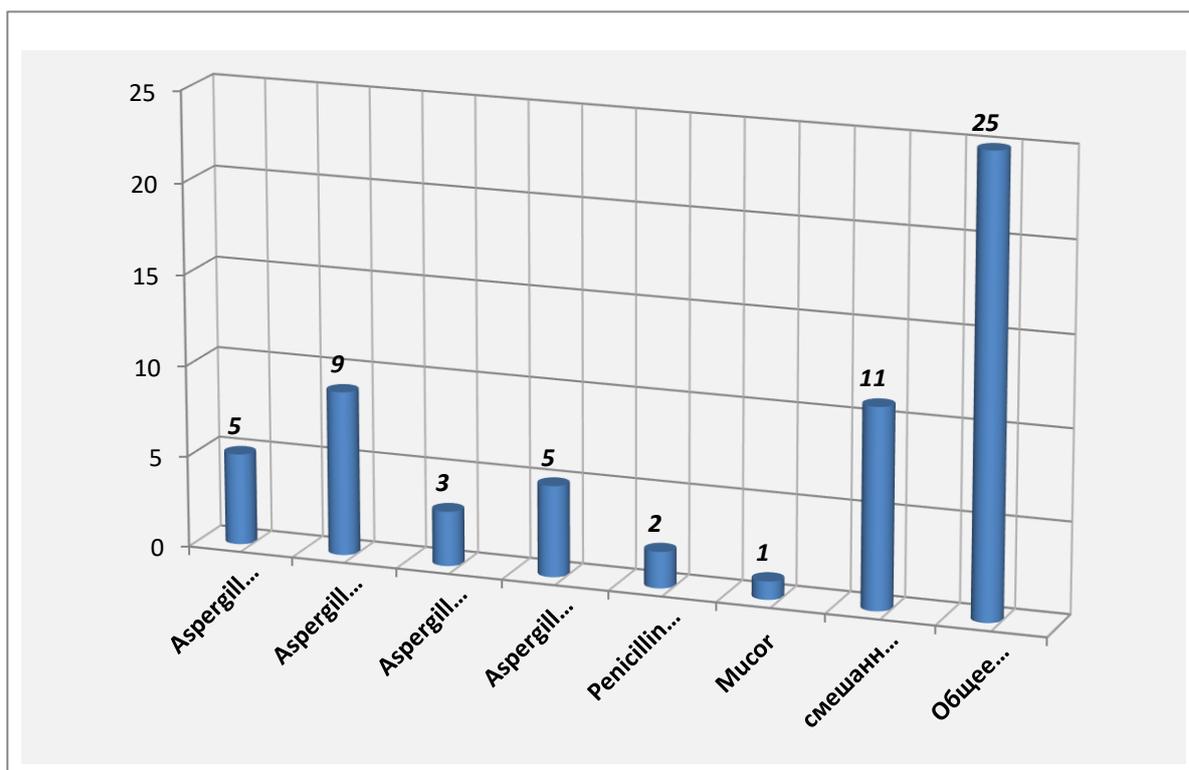
В контрольной группе высеян единичный рост монокультуры дрожжевых грибов со степенью КОЕ  $< 10^3$ . С клинической точки зрения, такой титр грибов не может вызывать опасные заболевания и его следует расценивать как условно-патогенную флору. Наибольший положительный рост грибов у лиц 1 группы отмечен среди *Candida albicans*-35 культур (20,2%) и *Candida utilis* 29(16,8%) культур. Практический опыт работы показывает, что данный вид грибов в микрофлоре пациентов сохраняется в течение многих лет и трудно поддаётся лечению. У лиц 2-й группы, регистрировался положительный рост *Candida albicans* 5 (2,9%) культур, *Candida utilis* 6 (3,5%) культур, что можно объяснить активацией условно-патогенных грибов (таблица 1).

**Таблица 1.- Общее количество выращенных культур дрожжевых грибов у обследованных пациентов**

ВИД ГРИБА	Контроль (n=20) КОЕ <10 <sup>3</sup>		1 группа (n=90) КОЕ >10 <sup>3</sup>		2 группа (n=50) КОЕ >10 <sup>3</sup>		p
	АБС	%	АБС	%	АБС	%	
Candida albicans	2	1,2	35	20,2 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001	5	2,9 <i>p</i> <sub>1</sub> >0,05 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Candida kefir	1	0,6	20	11,6	1	0,6	>0,05
Candida utilis	-	-	29	16,8	6	3,5	<0,01*
Candida lusitanae	-	-	9	5,2	-	-	
Candida parapsilosis	-	-	6	3,5	2	1,2	>0,05*
Candida glabrata	1	0,6	7	4,0	-	-	<0,05*
Candida tropicalis	-	-	15	8,7	-	-	
Candida krusei	-	-	11	6,4	2	1,2	<0,05*
Смешанные культуры	-	-	21	12,1	12	6,9	>0,05*
<b>Всего культур</b>	<b>4</b>	<b>2,3</b>	<b>132</b>	<b>76,3</b>	<b>16</b>	<b>9,2</b>	

Примечание: % подсчитан от общего количества выращенных культур (n=173) в двух группах (смешанные культуры не подсчитаны), (132+16 культур+25 плесневых=173; p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (\*по точному критерию Фишера); *p*<sub>1</sub> - по сравнению с таковыми в контрольной группе; *p*<sub>2</sub> - по сравнению с таковыми в 1-й группе (по точному критерию Фишера).

Большую опасность в плане прогноза заболевания и эффективности лечения представляет положительный рост плесневых видов грибов в 1-й группе. Среди наиболее опасных выделен гриб вида *Aspergillus fumigat* 9(5,2%) культур, *Aspergillus flavus* и *Aspergillus terreus* по 5 (2,9%) культур. Более редкими, но высоко-патогенными формами плесневых грибов высеяны *Penicillium* 2 культуры (1,2%), *Mucor* 1 (0,6%) и *Aspergillus niger* 3(1,7%) культуры (рисунок 2).



## **Рисунок 2.- Качественный и количественный состав грибковой (плесневой) микрофлоры**

Обычное культивирование на твёрдых питательных средах в аэробных условиях позволила вырастить 129 культур микроорганизмов бактериальной флоры в 1-й группе и 84 культуры во второй группе обследованных пациентов. В контрольной группе рост патогенных микроорганизмов бактериального генеза в вирулентных титрах не регистрировался. По количеству выращенных культур приоритетными в росте оказались культуры стафилококка и стрептококка (17,1% и 15,5%) от общего числа выращенных культур в группе. Другие виды стрептококка типа *Str. Pyogenes*, *Str. pneumoniae* составили соответственно 20 и 16 культур (15,5% и 12,4%). Грамотрицательные микроорганизмы были представлены в виде кишечной палочки 12 (9,3%), в 1 группе и 5 (6,0%) культур во 2-й группе. Рост в мокроте энтеробактерий преобладал над ростом во 2 группе 7 (8,3%) и 4 штамма во 1-й группе (3,1%).

Таким образом, микологический анализ мокроты 140 пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей позволил выделить у них 173 культуры грибковой флоры. Большая часть грибковой флоры выделена у пациентов с кандидозом лёгких, составляя 132 (76,3%), против 16 (9,2%) культур во 2 группе. При этом, выращено более 12 видов грибов, как условно-патогенных, так и патогенных грибов. Дрожжевые грибы в общем количестве у больных 1 группы составили 132, а у 2 группы 16 культур. Плесневые грибы встречались в 25 случаях. Среди плесневых грибов, в основном, представлены грибы вида *Aspergillus flavus* и *Aspergillus terreus*. Другими видами плесневых грибов явились высоко-патогенные плесневые грибы *Penicillium* 2 культуры (1,2%), *Mucor* 1 (0,6%) и *Aspergillus niger* 3(1,7%) культуры. В контрольной группе и группе сравнения в 1-й группе рост плесневых грибов не обнаружен. На питательных средах также выделены микробные и грибковые ассоциации, т.е. смешанные инфекции в 21 случае в 1 группе и 12 у больных 2-й группы. Среди бактериальной микрофлоры преобладающий рост регистрируется среди стафилококков, стрептококков, а также грамотрицательной флоры в виде энтеробактерий, синегнойной палочки, клебсиелл.

Результаты анкетного опроса и анамнестические данные свидетельствуют, что среди множества факторов риска роста микотической инфекции наиболее важное место отводится таким триггерам как длительное применение кортикостероидов, антибактериальных средств, а также проживание и работа во влажных условиях. При этом практический опыт работы показал, что многие адгезивные свойства грибов увеличиваются при сочетании двух и более факторов риска, а также усугубляются повышенным уровнем сахара крови (таблица 2).

**Таблица 2.-Основные триггеры кандидоза лёгких по данным клинико-лабораторных и анамнестических показателей (1гр. n=90)**

<b>Фактор</b>	<b>Абс (%)</b>
Хронические заболевания бронхов и верхних дыхательных путей	90 (100,0%)
Неадекватная терапия и самолечение	76 (84,4%)
Длительность болезни (годы М±m)	2,2±0,2
Нерегулярный приём стероидов более года	30 (33,3%)
Постоянный приём глюкокортикостероидов	22 (24,4%)
Лечение антибиотиками 1 раз в год	88 (97,8%)
Длительность проживания во влажных условиях (годы, М±m)	1,8±0,1
Влажность	57 (63,3%)
Курение	12 (13,3%)
Сахарный диабет	6 (6,7%)
Возраст пациента (годы М±m)	55,0±1,5
Тяжесть течения	сред
Наличие аллергии	++
Сенсибилизация к бытовым аллергенам	++
Профессиональные вредности (пыль, уголь, асбест)	8 (8,9%)
Проживание или работав пораженных грибами местах	17 (18,9%)
Хронический алкоголизм	3 (3,3%)
Внелегочные грибковые болезни	18 (20,0%)
Иммунодефицитные состояния	15 (16,7%)

Анализ клинической картины позволил выделить 3 основных типа течения микоза лёгких- 1-й тип астматический вариант течения; 2-й тип- «классический»; 3-й тип- инфильтративный, наиболее редко встречающийся. При первом типе течения заболевания на первый план у пациентов выступали такие жалобы как приступы удушья, а также постоянная экспираторная одышка. При 2-м типе течения у пациентов преобладают жалобы на субфебрильную температуру и выделение густой вязкой мокроты «ржавого» цвета. При 3-м типе течения микоза преобладали умеренная одышка и выделение белой густой мокроты.

Клиническая манифестация патогенных грибов, неизбежно отражаясь на состоянии иммунной системы, сопровождается увеличением среднего содержания лейкоцитов в крови до  $9,2 \pm 1,1 \times 10^9$  (контроль  $-7,2 \pm 1,1 \times 10^9$  и  $5,5 \pm 1,3 \times 10^9$  ( $p < 0,001$ ), соответственно группам. Неспецифическая защита, представленная нейтрофилами находила изменения в их количественном и процентном содержании, что выражалось повышением у пациентов с кандидозом лёгких до  $68,2 \pm 4,4\%$  и  $5,1 \pm 0,22$  в сравнении с группами сравнения ( $p < 0,001$ ). ФАН у лиц 1-й группы с кандидозом составила  $-47,2 \pm 2,1\%$  при контрольных показателях  $59,3 \pm 2,3\%$ . У лиц 2-й группы регистрируется также снижение активности фагоцитоза, однако в меньшей степени, составляя  $55,2 \pm 2,6\%$ . Представленная динамика изменений согласуется с изменениями повышения интенсивности фагоцитоза (контроль- $1,3 \pm 0,02$ ), составляя у лиц с кандидозом лёгких  $1,6 \pm 0,34$ , тогда как у лиц 2-й группы данный показатель не имел статистически значимых изменений и составил  $1,3 \pm 0,42$ . При оценке функционального состояния Т-клеточного звена иммунного ответа организма имели место изменения в составе Т-лимфоцитов, которые, в основном, представлены CD3+-лимфоцитами. Их показатель существенно снижен, как в процентном

соотношении, так и в абсолютном количестве, что может свидетельствовать о снижении факторов иммунного ответа. Степень их снижения во многом была обусловлена длительностью заболевания (таблица 3).

**Таблица 3.- Субпопуляционный спектр лимфоцитов у обследованных пациентов**

Показатель	Контроль (n=20)	1 группа (n=90)	2 группа (n=50)	p
Лимфоциты %	31,8±0,77	26,2±0,55	31,3±0,88	<0,001
х10 <sup>9</sup> /л	2,0±0,12	1,9±0,22	1,9±0,17	>0,05
CD3 %	42,4±1,5	34,0±1,1	40,1±1,1	<0,001
х10 <sup>9</sup> /л	1,1±0,2	0,75±0,16	0,97±1,2	>0,05
CD4%	35,1±1,3	26,7±1,1	34,8±1,7	<0,001
х10 <sup>9</sup> /л	0,88±0,15	0,68±0,22	0,78±0,20	>0,05
CD8%	20,5±1,3	17,4±1,2	20,7±1,3	<0,001
х10 <sup>9</sup> /л	0,78±0,19	0,51±0,1	0,73±0,5	>0,05
CD16%	22,5±1,5	16,0±1,3	21,8±1,1	<0,001
х10 <sup>9</sup> /л	0,65±0,19	0,44±0,1	0,63±0,3	>0,05
CD20%	7,5±0,5	12,3±0,6	11,2±1,1	<0,001
х10 <sup>9</sup> /л	0,14±0,03	0,32±0,02	0,37±0,06	<0,001
CD25%	13,5±0,5	8,3±0,8	17,2±1,1	<0,001
х10 <sup>9</sup> /л	0,44±0,04	0,32±0,02	0,97±0,06	<0,001
CD95%	7,7±0,5	14,3±0,6	7,4±0,7	<0,001
х10 <sup>9</sup> /л	0,17±0,02	0,24±0,04	0,18±0,05	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Краскела-Уоллиса); p<sub>1</sub> - при сравнении с таковыми в контрольной группе; p<sub>2</sub> - при сравнении с таковыми в 1-й группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Состояние иммунного ответа у пациентов с лёгочным кандидозом усугубляется снижением со стороны CD4+-лимфоцитов, т.е. Т-хелперными классами. Основным регулятором и процессом запрограммированного удаления клеток являются лимфоциты CD95+. Уровень данного типа клеток при кандидозе лёгких в два раза превышает контрольные показатели и составляет 14,3±0,6% и 0,24±0,04 х10<sup>9</sup>/л. Функциональная способность лимфоцитов к пролиферации наглядно отражается на показателях CD25+ клеток. Так, результаты количественного содержания указывают на их повышение во 2-й группе пациентов с острыми заболеваниями лёгких, где они достигают максимальных значений и составляют 17,2±1,1% и 0,97±0,06х10<sup>9</sup>/л. Это объясняется гиперреактивностью иммунной системы. Обратная картина регистрируется у пациентов 1 группы с длительными хроническими заболеваниями лёгких и кандидозом, где их

функциональное состояние снижено и составляет  $8,3\pm 0,8\%$  и  $0,32\pm 0,02\times 10^9/\text{л}$ , статистически значимо ниже показателей контроля.

Активность В-лимфоцитарного иммунного ответа определяется функцией CD20+ лимфоцитов. Так, показатели их количественного содержания оказались повышенными как в 1-й, так и во 2-й группах. В 1-й группе они достигли максимального значения, составляя  $12,3\pm 0,6\%$ , а во 2-й группе  $11,2\pm 1,1\%$ , что свидетельствует о напряженной функциональной работе иммунной системы обследованных. При грибковой интоксикации важное звено иммунного ответа принадлежит цитотоксическим свойствам лимфоцитов и в частности естественным киллерам, которые следует рассматривать, как обладающие цитотоксичностью против опухолевых. Они не имеют рецепторов и иммуноглобулинов, а несут на поверхности CD8+, CD16+ маркеры и их уменьшение свидетельствует о возможности трансформации клеток в опухолевые клетки. Так, CD16+ клетки, уровень которых максимально снижен у пациентов с кандидозом лёгких. Следовательно, данное обстоятельство с клинической точки зрения следует рассматривать как наиболее неблагоприятный фактор в прогностическом плане. В-лимфоцитарный иммунологический ответ представлен клетками CD20+, которые достоверно завышены контрольных показателей почти в 2 раза. Поскольку при воспалительных процессах различной этиологии присутствуют активность и пролиферация В-лимфоцитов, то можно предполагать повышение данного типа клеток. Важная роль в иммунологической реактивности организма отводится активированным Т-лимфоцитам с образованием антител. В этом плане мы наблюдаем увеличение CD25+ в группе пациентов с острыми заболеваниями лёгких, тогда как в группе с кандидозом лёгких наблюдается обратная картина их уменьшения. По всей вероятности речь идёт о применении многими пациентами препаратов гормонального ряда, высоких доз антиаллергических и/или нестероидных, цитостатиков, когда происходит подавление иммунной системы.

Содержание иммуноглобулинов IgA имеет аналогичную тенденцию к повышению, достигая  $1,87\pm 0,28$  г/л и  $1,70\pm 0,22$  г/л. Данная иммунологическая картина может свидетельствовать о высокой степени активности процессов антителообразования и клеточной цитотоксичности. На фоне длительного инфицирования организма и хронизации процесса не происходит достаточной элиминации токсинов из организма, что объясняет сравнительно высокий уровень IgG, который достигает максимальных значений в группе пациентов с кандидозом лёгких и составляет  $15,2\pm 0,8$  г/л. Наиболее значимые иммунологические изменения, свидетельствующие об иммунологической недостаточности, регистрируются в виде повышения IgE. Так, в 1 группе пациентов данный тип иммуноглобулинов превышает контрольные показатели в 6 раз, составляя  $1822,5\pm 18,8$  г/л, тогда как во 2-й группе этот показатель также увеличен в 2 раза и составил  $611,9\pm 10,5$  г/л (таблица 4).

**Таблица 4.- Показатели иммуноглобулинов у обследованных пациентов**

Ig	Контроль n=20	1 группа n=20	2 группа n=20	p
IgM г/л	1,68±0,13	1,93±0,17 p <sub>1</sub> >0,05	2,33±0,26 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> >0,05	<0,05
IgA г/л	1,62±0,05	1,87±0,28	1,70±0,22	>0,05
IgEнг/мл	324,5±16,9	1822,5±18,8 p <sub>1</sub> <0,001	611,9±10,5 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
IgG г/л	11,14±0,9	15,2±0,8 p <sub>1</sub> <0,001	12,2±1,0 p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> <0,05	<0,01

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Краскела-Уоллиса); p<sub>1</sub> - при сравнении с таковыми в контрольной группе; p<sub>2</sub>- при сравнении с таковыми в 1-й группе (по U-критерию Манна-Уитни)

На стационарном этапе диагностических исследований нами выращивалась культура или по необходимости использовались стандартные тест системы для определения противогрибковой активности. Анализ способности диффундировать агар с двухсуточной суспензией дрожжеподобных грибов с КОЕ  $1 \times 10^7$  у препарата нистатин составил в диаметре  $12,0 \pm 1,2$  мм, тогда как при нормативных данных этот показатель должен составлять от 30 до 35 мм (таблица 5).

**Таблица 5.-Определение противогрибковой активности основных антимикотических препаратов**

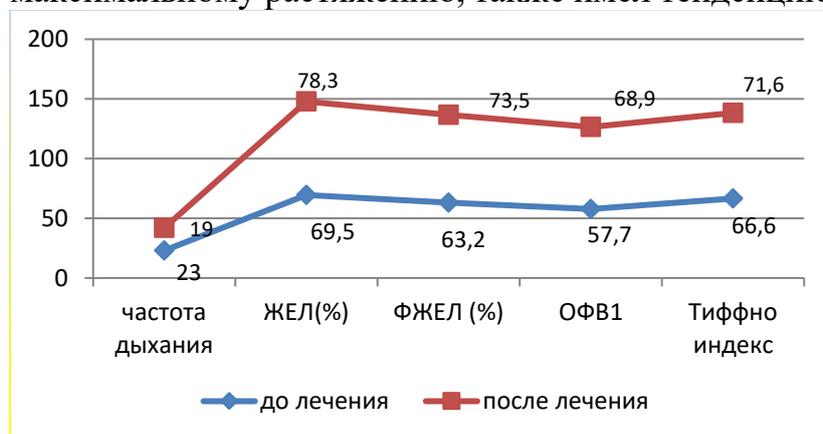
Диаметр зоны задержки роста грибов (мм)					
Тип тест системы микроорганизмов	Нистатин	Кетоконазол	Итраконазол	Флюконазол	Микосист
Candida albicans, ATCC-885	12,0±1,2	28,5±2,3	34,0±3,3	16,5±1,3	27,5±2,4
Aspergillus niger ATCC-16404	0,5±0,1	24,5±2,1	25,5±2,4	0,7±0,1	25,0±2,3

Высокую активность к дрожжевым грибам показал препарат Микосист, у которого противогрибковая активность составила  $27,5 \pm 2,4$  мм. Как показали результаты, препарат Нистатин оказался неэффективным по активности к плесневым типам грибов, поскольку зона задержки роста была минимальной и составила  $0,5 \pm 0,1$  мм. Аналогичная ситуация обстоит и с показателями диффундирования при применении флюконазола, у которого данный показатель не превышал  $0,7 \pm 0,1$  мм. Следовательно, применение данных препаратов в лечении кандидозной инфекции будет неэффективным и способствующим росту и размножению грибов в организме. Максимальная эффективность регистрируется у препаратов имидазолового и триазолового ряда и составляет соответственно  $24,5 \pm 2,1$  и  $25,5 \pm 2,4$  мм.

На этапе медикаментозного лечения нами применялись 3 препарата из группы новых триазолов: 1-группе (30 чел) итраконазол (микогал), 2-й группе – вориконазол, третьей группе, 30 пациентов, назначался микосист. Суммарное количество баллов по одышке уменьшилось с 120 до 70 баллов, гнойной мокроты с 90 до 60. У больных с кандидозом лёгких изменения лёгочной вентиляции были гораздо глубже: МОД возрос и составил  $173,5 \pm 9,5$  от должной величины. Возрастание МОД происходило в основном за счет учащения ЧД ( $24,3 \pm 2,6$ ; при сравнении с контролем  $p < 0,01$ ), при снижении величины ДО в мл ( $410,0 \pm 12,7$  до

лечения). МВЛ снижалась до  $50,1 \pm 1,4$  ( $p < 0,001$  к контролю), как за счёт инспираторного, так и экспираторного резерва дыхания.

На фоне комплексной терапии показатели вентиляционной способности лёгких улучшаются, что выражается в достоверной нормализации частоты дыхания, ДО, МВЛ. Однако, указанные показатели не доходят до контрольных величин. Индекс Тиффно, характеризующий функциональную способность легких к максимальному растяжению, также имел тенденцию к улучшению (рисунок 3).



**Рисунок 3.- Динамика изменения бронхиальной проходимости на фоне антимикотической терапии**

Результаты сравнительной эффективности антимикотических препаратов при лечении пациентов с кандидозной инфекцией показали высокую эффективность группы новых триазолов в лечении грибов. Однако, максимального эффективного результата мы не отмечаем при лечении дрожжевых и плесневых грибов. Их остаточное количество даже в небольших количествах может через некоторое время стать причиной формирования новых колоний, микс-инфекции и смешанных культур.

### Заключение

#### Основные научные результаты диссертации

1. Длительно протекающий кандидоз лёгких характеризуется снижением иммунологического ответа, что выражается в угнетении активности нейтрофилов, гиперглобулинемией IgG и IgE. Изменения со стороны Т-клеточного звена иммунитета характеризуются снижением общего количества Т-лимфоцитов, общего числа лимфоцитов, субпопуляционного типа CD4 лимфоцитов, CD25 лимфоцитов, естественных киллеров CD16, на фоне увеличения числа клеток, готовых к апоптозу CD95 [1-А, 2 -А].
2. Отличительными клиническими особенностями кандидоза лёгких следует считать, длительно протекающие фоновые хронические заболевания лёгких, такие как БА, ХБ, поликистоз лёгких, хронические пневмонии и т.д. на фоне высокой частоты бронхообструктивного синдрома, с частыми обострениями заболевания, наличием выраженных рентгено-функциональных изменений по типу сочетания очаговых и инфильтративных изменений в легких, преобладанием IgG-типа иммунного ответа и резистентностью к стандартной-

терапии, а со стороны общего анализа крови умеренный лейкоцитоз и повышенный уровень эозинофилов. [4-А, 8-А, 11-А, 12-А].

3. В клинической картине кандидоза лёгких, наиболее часто, встречаются три клинических варианта течения: астматический, инфильтративный и классический. При астмаподобном варианте на первый план выступали ежедневные приступы удушья, т.е. симптоматика персистирующей среднетяжелой или тяжелой астмы, с выделением мокроты своеобразного желто-коричневого оттенка (так называемая «золотая» мокрота), а также субфебрильная температура. Инфильтративный вариант характеризовался выраженным интоксикационным синдромом, с подъемом температуры до фебрильных цифр без ознобов, в сочетании с умеренной одышкой инспираторного характера и отделением белой, прозрачной мокроты. «Классический» или лёгочной кандидоз характеризуется внезапным началом, мучительным кашлем, со скудной мокротой стекловидного вида, с примесью крови, т.е. вариант характеризовался сочетанием астматических симптомов и воспалительно-инфильтративного синдрома [3-А, 6-А, 13-А].
4. У пациентов с кандидозом лёгких всегда присутствует сочетание двух или трёх триггеров роста грибковой инфекции, среди которых наиболее часто, регистрируется: приём гормонов, влажность, внелегочные грибковые поражения, аллергические заболевания, сахарный диабет [1-А, 5-А, 7-А].
5. Наличие стойкой бронхиальной обструкции, аллергические проявления и обильная мокрота на фоне сниженных показателей внешнего дыхания, и появление микотических осложнений по типу рентгенологических признаков, инфаркт пневмонии являются неблагоприятным прогностическим признаком исхода заболевания [2-А, 5-А, 8-А, 10-А].
6. При проведении микологических исследований по изучению антимикотической активности препаратов группы триазолов, установлена высокая антимикотическая активность по отношению к грибам рода кандиды, а также плесневым грибам. При этом, предпочтение в клинической практике отводится вориконазолу—как представителю второго поколения триазолов [3-А, 9-А].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. При подозрении или высокой степени риска на инвазивный кандидоз лёгких целесообразно проведение двухэтапной компьютерной томографии и цифровой рентгенографии лёгких (в первый и последующие месяцы).
2. В практической деятельности врача необходимо проведение микотического анализа эффективности используемых антимикотических препаратов, с помощью тест систем на дрожжевые и плесневые грибы.
3. Лечение противогрибковыми препаратами должно проводиться не менее 3-4 недель, с последующим контрольным бактериологическим посевом, поскольку результаты исследований свидетельствуют о росте грибов в контроле. Для проведения эффективного лечения кандидоза лёгких на современном этапе целесообразно применять препараты из группы триазола (вориконазол, микогал,

- микосист) под контролем микологического бактериального посева мокроты, а также иммуномодуляторы при снижении показателей иммунного ответа.
4. Всем пациентам, с бронхиальной астмой (особенно гормонзависимым), хронической пневмонией, с бронхообструктивным синдромом, необходимо проведение ежегодного бактериологического и микотического анализа мокроты и определение микотической антигенной нагрузки к грибковым антигенам на предмет микотической сенсibilизации.
  5. Патогенетически обоснованным в тактике ведения пациентов с кандидозом лёгких является исследование иммунного ответа, с определением IgE, нейтрофилов, Т-лимфоцитов и их субпопуляционного состава.
  6. При наличии сопутствующей бактериальной флоры, на фоне грибковой флоры пациентам рекомендуется исследование бактериологического пейзажа мокроты и назначение антибактериальной терапии, с учётом определения чувствительности диско-диффузионным методом.
  7. Практически здоровым лицам и пациентам, с наличием в условиях работы и/или проживания триггеров роста грибов, необходимо проведение специализированных элиминационных мероприятий.

### **Список публикации соискателя ученой степени**

#### **Статьи в рецензируемых журналах**

- [1–А] Зоидбоева Н.З. Манзараи бактериологии микрофлорай шушхо дар беморони дорои пневмонияи музмини номахсус/ Н.З. Зоидбоева, З.М. Зоидбоев, Ш.Ф. Одинаев// Авҷи Зухал.- Душанбе.- 2019.-№4.-С.67-71.
- [2–А]Зоидбоева Н.З. Иммунологическая характеристика пациентов с микотическим поражением лёгких/ Н.З. Зоидбоева, Ш.Ф. Одинаев, Ф.И. Одинаев, Н.А. Садуллаева// Здравоохранения Таджикистана.- Душанбе.- 2019.-№4.-С.27-34.
- [3–А] Зоидбоева Н.З. Летальный случай пациентки с кандидозом легких/Н.З. Зоидбоева, Ш.Ф. Одинаев, Н.С. Мирзокаримова, Х.Б. Каюмов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – Душанбе.- 2020. - №3(Т.Х).- С.307-312.

#### **Статьи и тезисы в сборниках конференций**

- [4–А] Зоидбоева Н.З. Микрофлора бронхов и лёгких у пациентов с острой пневмонией/ Н.З. Зоидбоева, Х.Б. Каюмов, Ш.Ф. Одинаев// Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – Душанбе.- 2018. - №4. – С.43-45.
- [5–А] Зоидбоева Н.З. Бактериологический состав мокроты у пациентов с хронической пневмонией /Н.З. Зоидбоева, Ш.Ф. Одинаев, З.Б. Бобоходжаева//Материалы 66-й годичной науч.-практ. конф. ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Роль и место инновационных технологий в современной медицине», посвященной «Году развития туризма и народных ремесел».-Душанбе.- 2018. – С.524-525.
- [6–А] Зоидбоева Н.З. Микрофлора легких пациентов с хроническим легочным сердцем/ Н.З. Зоидбоева, Ш.Ф. Одинаев // Тезисы VII Евразийского Конгресса кардиологов. – Ташкент.- 2019.- С.372-373.

- [7–А] Зоидбоева Н.З. Паразитологическая обусловленность бронхолегочной патологии/ Н.З. Зоидбоева, Н.А. Садуллаева, Ш.Ф. Одинаев // Материалы Конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе.- 2019. – С.183.
- [8–А] Зоидбоева Н.З. Микрофлора пациентов с хроническими заболеваниями лёгких/ Н.З. Зоидбоева, Н.А. Садуллаева, Ш.Ф. Одинаев //Материалы Конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе.- 2019. – С.184.
- [9–А] Зоидбоева Н.З. Микробный пейзаж мокроты пациентов с хроническими заболеваниями лёгких/ Н.З. Зоидбоева, Н.А. Садуллаева //Материалы XIV международной науч.-практ. конф. молодых ученых ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел». – Душанбе.- 2019. – С.85.
- [10–А] Зоидбоева Н.З. Оппортунистические инфекции в этиологии бронхолегочных заболеваний /Н.З. Зоидбоева, Н.А. Садуллаева, Ш.Ф. Одинаев // Материалы XIV международной науч.-практ. конф. молодых ученых ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел». – Душанбе.- 2019. – С.41.
- [11–А] Зоидбоева Н.З. Микологический пейзаж мокроты при кандидозе легких/ Ш.Ф.Одинаев, Н.З.Зоидбоева, Н.А.Садуллаева// Материалы международной науч.-практ. конф. (67-й годичной), посвященной 80-летию ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино- Душанбе.- 2019.- С. 162-164.
- [12–А] Зоидбоева Н.З. Особенности флоры легких у пациентов с хронической неспецифической пневмонией /Н.З.Зоидбоева, Ш.Ф.Одинаев, З.Б.Бобоходжаева, П.Х.Мехмонов // Материалы международной науч.-практ. конф. (67-й годичной), посвященной 80-летию ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино- Душанбе.- 2019.- С. 69-70.
- [13–А] Зоидбоева Н.З. Триггерҳои афзоиши сирояти микотики дар пастиентҳои гирифтори астмаи бронхиалӣ /Х.Б.Қаюмов, Ш.Ф.Одинаев, С.С.Ҷалилов, Н.З. Зоидбоева // Авҷи Зухал.- Душанбе.- 2018.-№1.- С.-64-67.

**Перечень сокращений и условных обозначений**

БА	бронхиальная астма
ДО	дыхательный объём
ЖЁЛ	жизненная ёмкость лёгких
ИТ	индекс Тиффно
МВЛ	минутная вентиляция лёгких (%)
МОД	минутный объём дыхания (мл/мин)
МОК	минутный объём кровообращения
ОО	остаточный объём
ОФВ1	объём форсированный выдох1
ПТМвд	пневмотахометрия (мощность вдоха)
ПТМвыд	пневмотахометрия (мощность выдоха)
ФАН	фагоцитарная активность нейтрофилов
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЁЛ	форсированная жизненная ёмкость лёгких
ХБ	хронический бронхит
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
Ig	иммуноглобулины

**МДТ «ДОНИШГОҲИ ДАВЛАТИИ ТИББИИ ТОҶИКИСТОН БА НОМИ  
АБЎАЛӢ ИБНИ СИНО»**

УДК 616.24-002.828-07-084

**ЗОИДБОЕВА НУРИНИСО ЗУҲУРУЛОЕВНА**

**ҶАНБАҲОИ МУОСИРИ ОСЕБҲОИ ЗАНБУРӢҒИИ ШУШҲО: ТАШХИСИ  
БАРВАҚТ, ТАБОБАТ, ПЕШГИРӢ**

**АВТОРЕФЕРАТИ**

диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмии номзади илмҳои тиб  
аз рӯйи ихтисоси 14.01.04 – Бемориҳои дарунӣ

**Душанбе-2021**

Таҳқиқот дар кафедраи бемориҳои дарунии №1 МДТ “Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино” иҷро карда шудааст.

**Роҳбари илмӣ:** **Одинаев Шухрат Фарходович**  
доктори илмҳои тиб, дотсент, мудири кафедраи бемориҳои дарунии №1 МДТ “Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино”

**Муқарризи расмӣ:** **Бобохочаев Октам Икромович**  
доктори илмҳои тиб, профессори кафедраи фтизиопулмонологияи МДТ “Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино”, мушовири директори МД “Маркази ҷумҳуриявии ҳифзи аҳоли аз бемории сил”

**Султонов Акбархон Исмоилович**  
номзади илмҳои тиб, духтури Маркази эндокринологии вилояти Хатлон

**Муассисаи тақриздиханда:** МТФДБ МО “Якумин донишгоҳи давлатии тиббии Санкт-Петербург ба номи академик И.П.Павлов” Вазорати тандурустии Федератсияи Руссия

Ҳимояи диссертатсия «\_\_\_» \_\_\_\_\_ с. 2021 соати \_\_\_\_\_ дар ҷаласаи Шӯрои диссертатсионии 6D.KOA-038 МДТ ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино баргузор мегардад. Суроға: 734003, Ҷумҳурии Тоҷикистон, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 139. [www.tajmedun.tj](http://www.tajmedun.tj), +992918724088

Бо диссертатсия дар китобхонаи илмии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино» шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «\_\_\_» \_\_\_\_\_ с. 2021 ирсол гардид.

**Котиби илмии шӯрои диссертатсионӣ,**  
номзади илмҳои тиб, дотсент

**Р.Ҷ. Чамолова**

## МУҚАДДИМА

**Мубрамаи ва зарурати баргузори таҳқиқот аз рӯи мавзӯи диссертатсия.** Ҳанӯз аз давраҳои қадим барои инсоният аломатҳои клиникаи осебҳои занбурӯғии пӯст, чашм ва узвҳои дарунӣ маълум буданд. Ихтирои кардани микроскопи электронӣ ва асбобҳои гуногуни оптикӣ дар тиб имконият доданд, ки микроорганизмҳои зиёди дар одамон паразитикунанда, аз ҷумла занбурӯғҳо, ки гоҳо боиси пайдо шудани бемориҳои марговари одамон ва ҳайвонот мегарданд, ошкор карда шаванд.

Аз охири асри XIX то имрӯз дар тиб зиёда аз 300 намуди занбурӯғҳои барои одамон хатарнок мавҷуд аст ва мушкилоти табобати барангезандаҳои бемориҳои занбурӯғӣ, ба монанди кандидоз, кератомикоз, геотрихоз, криптококкоз, хромомикоз, споротрихоз ва дигар микозҳои зараровар то имрӯз ба қатори вазифаҳои ҳалнашуда дохил мешаванд [Ю.Т.Дьяков, 2016; Н.П.Елинова, 2013; С.Е.Мазина, 2018]. Дар адабиёти илмӣ солҳои охир бисёр бемориҳои аз тарафи занбурӯғҳо ва спораҳои онҳо ба вучудодада бо номи сироятҳои оппортунистӣ ёд мешаванд ва тавре ки таҷрибаи амалӣ нишон медиҳад, онҳо ба салоҳияти табобати табибони ихтисосҳои гуногун дохил мешаванд: терапевтҳо, педиатрҳо, пульмонологҳо, гинекологҳо, ҷарроҳон, дерматологҳо, урологҳо, онкологҳо ва ғайра [Б.С.Белов, 2010; В.Г.Корнишева, 2018; Е.И.Шмелев, 2016; A.L.Flores-Mireles, 2015]. Ба ҳар сурат, дар даҳсолаҳои охир чӣ боиси афзоиши босуръати сирояҳои занбурӯғӣ гаштааст? Маълум аст, ки иртиботи мутақобилаи маҷмӯи омилҳо, яъне аз бадшавии шароити зисти экологӣ сар карда, то паст шудани шароити санитриву беҳдоштӣ, табобат ва ғизои нодуруст сабаби якбора паст шудани резистентнокии зиддироятӣ гаштаанд [Н.Н.Беляева, 2003; Т.М.Колмиец, 2018].

Бар иловаи ин, ин омилҳо барои вайрон шудани таносуби байни флораи муътадил ва ҷавоби иммунии организм, фаъолнокии якбори занбурӯғҳои шартӣ-патогенӣ мусоидат намуда, ба пӯст ва узвҳои даруни осеб мерасонад. Дар занҷири мураккаби омилҳои хатари зиёдшавӣ ва афзоиши занбурӯғҳо табобати нодурусти зиддибактериалӣ, табобати ислоҳи имунӣ, ситостатика, доруҳои гормоналӣ, шуодармонӣ ва химиядармонӣ, протсекураҳои гемодиализӣ мавқеи махсус доранд, ки ин ба селекцияи штаммҳои устувори микроорганизмҳо ва пайдо шудани оризаҳои занбурӯғӣ оварда мерасонад [Е.В.Ачилова, 2018; А.С.Белевский, 2018].

Бар иловаи ин, таъкид накардан номумкин аст, ки қисми бештари персоналии тиббӣ дорои кандидҳомилӣ ҳастанд, ки ин ҳам хатари сироятнокшавӣ аз штаммҳои дохили беморхонагиро зиёд мекунад. Бисёри вақтҳо ҳолатҳои худтабобаткунӣ ё табобат накардани микозҳои сатҳӣ ё амиқ (аспергиллез, кандидоз, геотрихоз, зигомикоз, криптококкоз ва ғ.), ихтилолҳои эндокринӣ, сил, астмаи бронхиалӣ, протсессҳои музмини шушҳо, бемориҳои онкологӣ, лейкоз, одамони мубтало ба ВИЧ ба мушоҳида мерасад, ки ин ба резистентнокии ва устувории флораи занбурӯғӣ нисбат ба доруҳо оварда [О.А.Омельчук, 2018; М.Д.Ричардсон, 2014; R.Canton, 2011; L.He, 2011].

Мувофиқи таҳқиқотҳои экспертҳои Ташкилоти умумичаҳонии тандурустӣ, ҳар як сокини панҷуми сайёра ақаллан як бор гирифтори осеби занбурӯғӣ шудааст ва ё аз шакли музмини осеби занбурӯғӣ азият мекашад.

Имрӯз чунин вазъияте ба амал омадааст, ки микозҳо аз рӯи басомад ба бемориҳои шамолхӯрӣ наздик мешаванд. Дар ин чанба Ҷумҳурии Тоҷикистон истисно нест, зеро тибқи маълумоти расмӣ омории ВТ ва ХИА ҶТ метавонем тасдиқ кунем, ки аз оғози соли 2014 то имрӯз паҳншавии бемориҳои узвҳои нафаскашӣ дар байни бемориҳои дигар устуворан ҷойи намоёнро ишғол мекунад, аз ҳамин гуна нишондодҳои паҳншавӣ 3 маротиба зиёд аст. Якҷоя шудани комплекси омилҳои этиопатогенетикӣ, шароитҳои антисанитарии коргоҳ ва ҳаёт, аз беморхонаҳои марказӣ дур будани деҳот, набудани оби тозае ошомиданӣ дар деҳот барои инкишоф ва афзоиши намудҳои гуногуни микроорганизмҳо, бактерияҳо ва занбурӯғҳо шароити мусоид фароҳам месозанд [М.М.Негматов, 2000; Н.И.Мустафоқулова, 2015; Х.Б.Қаюмов, 2018].

Дар истеҳсолот воридкардани протсессҳои биотехнологӣ, таъсири токсикӣ, радиатсионӣ, ҳамчунин сенсibiliзатсияи аллергияи организм, таъсири комплекси зараррасонҳои касбӣ (пневмокониоз, асбестоз, лакҳо, рангҳо, гарду чанги ангишт, бисеноз, пахта ва ғ.) барои паҳншавии сенсibiliзатсияи респиратории занбурӯғҳо ва спораи онҳо шароити мусоид месозад. Дар ин маврид самти афзалиятнок омӯзиши триггерҳои асосии инкишофи занбурӯғҳо ба ҳисоб меравад. Барои табибони амалӣ пульмонологҳо таҷрибаи фоҷиабори кор бо беморони гирифтори бемориҳои шуш, ки аз сирояти занбурӯғҳо ва сироятҳои омехта ба вучуд омадаанд маълум аст, зеро самаранокии бештари антимикотикҳо ба марҳалаҳои дерӣ беморӣ комилан вучуд надорад, ки ин табибонро роҳгум месозад ва барои беморон оқибати нохуб дорад.

Бар иловаи ин имрӯз намудҳои зиёди занбурӯғҳо, патогенияти онҳо, вирулентнокӣ ва дигар чанбаҳои тиббӣ камомӯхта боқӣ мемонанд. Омилҳои иқлимӣ-географии ҷумҳуриро баррасӣ карда, давраи тӯлонии гарм, хушкии ҳавои атмосфера, дурӣ аз баҳр ва кам будани дарёҳо, боришот, қобилияти пасти худтозакунии ҳаворо зикр кардан зарур аст, ки ин бешубҳа, барои пайдо шудани бемории дуҷумии (такрорӣ) узвҳои нафаскашӣ мусоидат мекунад [М.Якубов, 2008; Н.И.Мустафоқулова, 2015; У.Р.Расулов, 2011; Х.Х.Ҳайдарова, 2004; Х.Б.Қаюмов, 2018]. Дар ин самт таҳқиқоти комплекси беморони гирифтори пневмонияи занбурӯғӣ бо омӯхтани микологияи балғам, муайян кардани кишти занбурӯғҳо, омӯхтани бозсозии иммунологии онҳо, ҳамчунин интихоби тактикаи муносиби таъобат таваҷҷуҳи хосаро ҷалб мекунад.

**Дарачаи азхудшудаи масъалаи илмӣ.** Таваҷҷуҳ ба омӯзиши проблемаи мазкур бо гузашти замон, ҳангоме ки ҳолатҳои таъобати номуваффақонаи пневмонияи генезаш атипӣ зиёд ба қайд гирифта шуд, пайдо шудааст. Дар давоми солҳои зиёд онҳо “ниқоби” шаклҳои атипӣ пневмонияро доштанд, дар ҳоле ки олудагии занбурӯғӣ зиёд ба мушоҳида мерасид. Дар диссертатсия ақидаву маълумотҳои муаллифони ватаниву хориҷӣ дар хусуси натиҷаҳои ғайри қаноатбахш ва баъзан фавтовари таъобати сироятҳои занбурӯғӣ мавриди истифода қарор гирифта, такмил ва инкишоф дода шудааст [В.С.Боровицкий, 2018; Е.П.Киселева, 2010].

Мувофиқи маълумотҳои таҳқиқотҳо ва нашрияҳои илмии сершумори пульмонологҳои муосир, зери шубҳа қарор додани тактикаи муҳофизати беморони гирифтори шаклҳои бо душворӣ таъбиқшавандаи пневмония, астмаи бронхиалӣ, бронхоэктазҳои шушҳо ва бисёр дигар шаклҳои музминии системаи бронху шушҳо комилан саривақтӣ ва асоснок мебошад. Зимнан, аз рӯйи мушоҳидаҳои амалии худ, ҳамчунин баъзе муаллифон ба мушоҳида мерасад, ки таъбиқати медикаментозии шаклҳои занбурӯғии бемориҳои шушҳо ва бронхҳо аксари вақтҳо бесамар аст [О.Е.Марфенина, 2007; В.П.Харченко, 1998; З.Р.Хисматуллина, 2018].

Имрӯзҳо аз тарафи бисёр олимони дунё барои таъбиқати сироятҳои занбурӯғӣ таҷрибаҳои усулҳо ва доруҳои нав роҳандозӣ шуда истодааст. Яке аз чунин масъалаҳо, то ҳанӯз, ҷанбаи самаранокии таъбиқати антимикотикӣ аспергиллез ба шумор меравад. Иттилооти муосир гувоҳӣ медиҳанд, ки пневмонияи занбурӯғӣ барои ҳар як бемори сеюм бо ғавт анҷом меёбад. Нишондиҳандаи диапазони резистентнокӣ нисбат ба антимикотикҳо ҳамасола рӯ ба афзоиш аст ва вобаста аз ин доруҳои наслҳои охирин гаронарзиш мебошанд [В.Л.Моқеева, 2018; R.Canton, 2011].

Резистентнокии босуръати паразитҳо- занбурӯғҳо нисбат ба доруҳо, махсусан ҳангоми якҷоя шудани бемориҳои ҳамроҳшуда, ба монанди пневмонияи музмин, диабет қанд, атеросклерози пешраванда ва ғ. ба ҳисоб гирифтани зарур аст [Б.С.Белов, 2010; D.Kabelitz, 1993]. Омӯзиши масъалаҳои микология, ба мавҷуд будани миқдори зиёди адабиёт нигоҳ накарда, дар ҷумҳурии мо минбаъд мавриди омӯзиш қарор нагирифтааст. Таҷрибаи амалӣ ва маълумоти адабиётҳо нишон медиҳанд, ки табибон имрӯз антимикотикҳои гуногунро бидуни ба ҳисоб гирифтани ҳассосият, баъзан номуносиб ё нодуруст, якҷанд доруҳои як гурӯҳро таъйин мекунанд. Ба ҳисоб гирифтани ин вазъият имконият медиҳад, ки ҳолати ситемаи бронху шушҳо ислоҳ карда шавад ва ба ин васила хатари пайдошавии оризаҳо ва ғавт кам гардад [С.Н.Куликов, 2012; Н.П.Елинов, 2011; Г.Н.Матюша, 2004].

**Асосҳои назариявӣ ва методологии таҳқиқот.** Дар Ҷумҳурии Тоҷикистон, то имрӯз таҳқиқотҳои микологӣ хеле кам анҷом дода мешаванд, дар ҳоле ки сирояти занбурӯғӣ вучуд дорад ва таҳти таъсири доруҳои гуногуни зиддибактериалӣ, ҳормонҳо тағйир меёбад. Бисёре аз ҷанбаҳои кам маълуми дар боло зикршуда мубрама мебошанд, онҳо ба шароити иқлимӣ-географии ҷумҳурий, омилҳои ғизо, омилҳои экологӣ вобаста ҳастанд ва ин ҳолат барои табибон мушкилотро амиқтар сохта, мушкилоти иловагиро ба бор меоварад. Ин шароит, дар навбати худ омӯзиши амиқи ҷанбаҳои микологияро тақозо мекунанд, зеро занбурӯғҳо бештари мавридҳо худро пинҳон мекунанд ва зери “ниқоби клиникӣ”-и астмаи бронхиалӣ, синдроми музминии бронхообструктивӣ, бемориҳои аллергӣ чараён мегиранд. Дар ин ҷанба дар таҳқиқоти мо занбурӯғҳои патогении организми одам, рушди онҳо дар муҳити ғизоӣ, триггерҳои рушд ва афзоиши онҳо, усулҳои таъбиқати мавриди омӯзиш қарор дода шудааст. Дар баробари ин, қисми бештари беморон дар марҳалаҳои дерӣ беморӣ ба табибон мураҷиат мекунанд, аксари вақтҳо таъйиноти табибро пас аз курси 1-уми таъбиқати иҷро мекунанд, худсарона таъбиқатро тағйир медиҳанд, парҳезро риоя намекунанд ва ғ. Аммо, меъёрҳои

ягонаи ташхисӣ ва стандартҳои табоати клиникии “миқоҳомилӣ” ва «миқоинвазӣ», вучуд надорад, барои ҳамин ҳамбасомади ошкор кардани он дар ҷумҳурии паст аст [В.Л.Белянин, 2001; А.А.Степанова, 2018].

### **ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ**

**Мақсади таҳқиқот:** омӯхтани манзараи микологӣи балғам, вариантҳои ҷараёни клиникӣ ва коркарди алгоритми ташхис ва табоати барвақти осеби занбурӯгии шушҳо.

**Объекти таҳқиқот.** Ба сифати объекти таҳқиқоти диссертатсия 140 бемор – сокинони Ҷумҳурии Тоҷикистон, ки гирифтори бемориҳои роҳҳои нафаскашӣ буданд, мавриди таҳқиқ қарор дода шуданд. Дар байни таҳқиқшудагон беморони дорои шаклҳои музмин ва тӯлкашидаи бемориҳои бронху шушҳо мавҷуд буданд. Аз миёни беморони гирифтори бемориҳои музмини шушҳо 90 бемор бо кандидози шушҳо – гурӯҳи якуми таҳқиқшудагон, буданд. Мавриди таҳқиқ 50 нафар беморе қарор дода шуд, ки дар онҳо шаклҳои шадид ва тӯлкашидаи бемориҳои шушҳо ва бронхҳо – гурӯҳи 2 буданд.

**Мавзӯи таҳқиқот.** Мавзӯи пажӯҳиши мазкур омӯзиши тухмафшонии микологӣ дар шушҳо дар заминаи бемориҳои музмини ҳамроҳшуда мебошад. Дар ин маврид, ҷанбаи нисбатан муҳимми мавзӯи омӯзиш ҷудошавии бактериологӣи занбурӯғ-барангезанда бо баҳогузори намудани хусусиятҳои патоморфологӣи онба ҳисоб меравад. Ҳамчунин самаранокии табоати антимиқотӣ бо доруҳои гурӯҳҳои гуногун баҳогузори карда шуд. Ба ҳассосияти инфиродии ҳамаи таҳқиқшудагон нисбат ба табоати антимиқотӣ ва намуди занбурӯғи ҷудошуда баҳои клиникӣ ва бактериологӣ дода шуд.

#### **Вазифаҳои таҳқиқот:**

1. Омӯхтани манзараи занбурӯғӣ ва микробии микрофлораи балғам дар беморони дорои кандидози шушҳо.
2. Омӯхтани тригерҳои асосии рушди сирояти миқотикӣ ва вариантҳои ҷараёни клиникии пневмонияи занбурӯғӣ ва занбурӯғӣ-омехта.
3. Муқаррар кардани ихтилолҳои асосии иммунологӣи кандидози шушҳо бо муайян кардани меъёрҳои ташхиси барвақт.
4. Коркарди алгоритми ташхис ва табоат бо баҳогузори кардани истифодаи воситаҳои зиддизанбурӯғии триазолӣ.

**Усулҳои таҳқиқот.** Ҳамаи таҳқиқотҳо дар лабораторияи пойгоҳи Пажӯҳишгоҳи илмӣ-таҳқиқотии тибби профилактикии Ҷумҳурии Тоҷикистон гузаронида шуд. Барои ҳар як бемор анкетаи махсус тайёр кардашуда, пур карда шуда, дар он маълумотҳои анамнез, омилҳои хатари ташаккул ёфтани бемориҳои бронху шушҳо, таҳқиқотҳои умумиклиникӣ мавҷуд буданд. Бо мақсади верификатсияи ташхиси дуруст усулҳои муосир ва муносиби таҳқиқот истифода карда шуданд: умумиклиникӣ ва махсус, мутобиқи нақшаи пульмонологӣ. Усулҳои умумиклиникӣ: таҳлили умумии пешоб ва хун, таҳлили биохимиявии хун, ЭКГ. Усулҳои махсус таҳқиқот: ташхиси кандидози шушҳо дар ин беморон дар асоси таҳқиқотҳои рентгенологӣ, томограммаҳои компютерӣ, ҳамчунин таҳлили микологӣи балғам бо ҷудо кардани занбурӯғҳо дар титри зиёда аз  $10^3$  верификатсия карда шуд.

Ҳамчунин, реактивияти иммунологӣи организм ҳангоми миқоинвазия омӯхта шуд. Бо мақсади ошкор намудани самаранокии табоат комплекси

муқоисавии бактериологии антимикоткӣ гузаронида шуд. Таҳқиқотҳои иммунологӣ бо мақсади баланд бардоштани иммунитети худӣ ва баланд бардоштани самаранокии табобати асосӣ гузаронида шуд.

**Соҳаи таҳқиқот.** Пажӯҳиши диссертатсия ба проблемаҳои илмии пульмонология бахшида шуда, бо шиносномаи КОО-и назди Президенти ҶТ оид ба ихтисоси 14.01.04- «Бемориҳои дарунӣ» мувофиқат мекунад: Зербанди 3.4. Этиология ва патогенез, омилҳои хатар, генетикаи бемориҳои узвҳои дарунӣ; Зербанди 3.7. Ихтилолҳои функцияҳои узвҳои дарунии ҳам беморон ва ҳам ашхоси солими калонсол. Таҳқиқот яке аз фаслҳои асосии тибби дохила – пульмонологияро инъикос мекунад. Муҳтавои диссертатсия пажӯҳиши бемориҳои бронху шушҳо, аз ҷумла паҳншавии бактериологӣ ва занбурӯғии шушҳо ва бронхҳо инъикос мекунад. Ҳамаи нуқтаҳои илмӣ, хулосаҳо ва тавсияҳои амалии диссертатсия вазифаҳои дар пеш гузошташударо инъикос карда, мантақан аз натиҷаҳои таҳқиқоти гузаронидашуда бармеоянд.

**Марҳилаҳои таҳқиқот.** Таҳқиқоти диссертатсия марҳила ба марҳила иҷро карда шудааст. Дар марҳилаи якум мо адабиёти илмии ба мавзӯи рисола бахшидашударо омӯхтем. Баъдан мавзӯъ ва мақсади диссертатсия ва дар оянда иҷроиши онро муайян кардем. Бо назардошти хусусиятҳои ғизо, шароити иҷтимоӣ-маишӣ, ҳамчунин шароити кор ва зист мо триггерҳои афзалиятноки рушди занбурӯғҳо дар беморони таҳқиқшуда ҷудо кардем. Дар марҳилаи минбаъда мо беморонро ба 2 гурӯҳ ҷудо намудем: беморони дорои бемориҳои музмин ва шадиди шушҳо. Дар марҳалаи дигар ҳолати бактериологии балғам ва ҷудошавии занбурӯғ баҳогузорӣ карда шуд, яъне дар ҳамаи таҳқиқшудагон нишондиҳандаҳои зерин таҳқиқ карда шуданд: таҳлили бактериологии балғам, кишти балғам, таҳқиқоти клиникӣ, рентгенографияи компютерӣ, ФБШ, таҳқиқоти иммунологӣ. Дар марҳилаи ниҳоии таҳқиқот баҳогузориҳои самаранокии табобат тавассути доруҳои антимикотӣ аз гурӯҳҳои гуногун ва коркарди алгоритми ташхис ва пешгирии ҳомили миконӣ анҷом дода шуд.

**Пойгоҳи асосии иттилоотӣ ва озмоиши таҳқиқот.** Дар пажӯҳиши диссертатсионӣ таҳқиқотҳои асосии илмии ба ҷанбаҳои гуногуни микология дар манотиқи мухталифи ҷаҳон бахшидашуда ба таври муфассал омӯхта шудааст. Маводи конференсияҳои илмии Федератсияи Россия ва корҳои илмии ба проблемаҳои гуногуни микология ва пульмонология таҳияшуда омӯхта шудаанд. Таҳлили пажӯҳишҳои илмӣ, таҳқиқотҳо ва диссертатсияҳои дар Ҷумҳурии Тоҷикистон ҷимояшуда гузаронида шуд. Таҳқиқот дар заминаи шуъбаи пульмонологияи БКШ №2 ш. Душанбе ва клиникаи бемориҳои касбӣ гузаронида шуд.

**Эътимоднокии натиҷаҳои диссертатсияро** эътимоднокии маълумотҳо, ҳаҷми кофӣ маводи таҳқиқот, коркарди омории натиҷаҳои таҳқиқот ва нашрияҳо тасдиқ мекунанд. Хулосаҳо ва тавсияҳо бо таҳлили илмии натиҷаҳои таҳқиқот асоснок карда шуда, бо интихобҳои муътабар, фароҳии маводи аввалия, ҷиддияти таҳлили сифатӣ ва миқдории он, системанокии процедураҳои таҳқиқот, истифодаи усулҳои муосири коркарди омории иттилоот таъмин шудаанд.

**Навгони илми таҳқиқот.** Таҳқиқоти диссертатсия дар Ҷумҳурии Тоҷикистон яке аз аввалин пажӯҳишҳо дар самти омӯзиши бемориҳои занбурӯғии шушҳо дар даҳсолаи охир ба ҳисоб меравад. Натиҷаҳои таҳқиқот имконият доданд, ки сохтори асосии этиологии пневмонияи занбурӯғии шушҳо дар аҳолии калонсоли ҷумҳурӣ дар давраи муосир муқаррар карда ва хусусиятҳои вариантҳои ҷараёни клиникӣ кандидози шушҳо, ки тавассути намудҳои гуногуни занбурӯғҳо пайдо мешаванд, баҳогузорӣ гардад. Нақш ва вазни ҳолиси намудҳои гуногуни занбурӯғҳо ва микрофлораи бактериялӣ дар ташаккули кандидози шушҳо баҳогузорӣ карда шуд. Бори аввал дар солҳои зиёд таҳлили амиқи клиникӣ лаборатории симптомҳои пневмонияи занбурӯғии шушҳо гузаронида, ихтилолҳои асосии иммунологии барои инвазияи занбурӯғии шушҳо хос омӯхта шудааст. Ирритибити мутақобилаи намуди сенсibiliзатсия (микогенӣ ё якҷоя бо бактериялӣ) бо хусусияти ҷараёни беморӣ ва ҳолати системаи иммунӣ нишон дода шудааст. Муайян карда шуд, ки сенсibiliзатсияи макроорганизм ба микроорганизм ҳангоми бемориҳои музмин ва тӯлкашидаи бронху шушҳо, новобаста аз варианти нозологӣ, тақрибан ҳамеша сенсibiliзатсияи микогениро ифода мекунад. Сенсibiliзатсияи бактериялӣ илтиҳоби бронхҳо ва шушҳоро дар он ҳолате ҳамроҳӣ мекунад, ки аллакай сенсibiliзатсияи микогенӣ вучуд дошта бошад. Сенсibiliзатсияи бактериялии маҳдуд дар гурӯҳҳои нозологии таҳқиқшаванда тақрибан вонамехӯранд. Дар зенони гуморалии системаи иммунӣ беморон ҳангоми гиперҳассосияти возеҳ (баланд шудани нишондоди IgE –и умумӣ дар зардоби хун 6 маротиба) муайян карда шуд. Ба таври эътимоднок маҳв шудани зенони ҳуҷайравии иммунитет, дар шакли кам шудани муҳтавои Т-лимфоситҳои хуни канорӣ муқаррар карда шуд.

Дар таҳқиқоти мазкур бори нахуст дар асоси маводи зиёди клиникӣ басомад ва триггерҳои асосии афзоиши сирояти микогенӣ дар беморони гурӯҳи хатар муайян карда шуд. Динамикаи афзоиш ва тағйири гуногунии намудии барангезандаҳои шартӣ-патогенӣ дар патогенези бемориҳои занбурӯғӣ қайд карда шуд. Таснифи клиникӣ-микологӣ инфектантҳои нисбатан паҳншуда оварда шудааст. Схекаи принципалии таҳқиқоти беморон ҳангоми гумонбар шудан аз микозҳои амиқ пешниҳод карда шудааст, ки дар заминаи муносибати комплекси ташҳиси сироятҳои занбурӯғӣ бо назардошти омилҳои тамоюлноқ, хусусиятҳои клиникӣ ва патогенетикии беморӣ ва усулҳои лаборатории таҳқиқот асоснок карда шудаанд.

**Аҳамияти назарии таҳқиқот** аз он иборат аст, ки нуктаҳои назариявӣ ва методологӣ, ҳулосаҳо ва тавсияҳои дар диссертатсия овардашуда метавонанд, ки дар раванди таълими муассисаҳои таълимии олии тиббӣ мавриди истифода қарор дода шаванд. Натиҷаҳои таҳқиқот дар фаъолияти амалии ҳадамоти статсионарӣ ва поликлиникии БМШ ш. Норақ, дар фаъолияти педагогии кафедраи бемориҳои дарунии №1 МДТ “ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино”, ҳамчунин дар фаъолияти амалии шуъбаи пульмонологияи БКШ №2 ва клиникаи бемориҳои касбӣ татбиқ мешаванд.

**Аҳамияти амалии таҳқиқот.** Таҳқиқот анҷомдодашуда имконият медиҳад, ки беморони гурӯҳи хатари пайдошавии кандидози шушҳо, ки ба гузарноидани таҳқиқотҳои иловагии микологӣ, бактериялӣ, иммуноферментӣ, вирусологӣ зарурат доранд, бо мақсади ошкор сохтани ҳомилӣ ё инвазия/аллергияи

сирояти дигар саривақт ошкор карда шаванд. Алгоритми оптималии табобатӣ-ташхисӣ ҳангоми бемориҳои ҳамроҳшуда маъқул дониста ва ва дар фаъолияти амалӣ татбиқ шудааст. Тасдиқ шудааст, ки иртиботи мутақобилаи организм бо сирояти микотикӣ ва бактерияҳои махсус ҳамчун ҳомилӣ, инвазия/аллергия муайян карда мешаванд ва зарурати муносибати тафриқавиро ба табобат талаб мекунанд, чунки онҳо аз бисёр ҷиҳатҳо манзараи клиникӣ, ҷараён ва давраи ремиссияи бемориро муайян мекунанд.

Тартиби кори табиби амалӣ дар намуди алгоритми мувофиқати кӯдакони гурӯҳи нозологии таҳқиқшаванда муайян карда шуд. Таҳқиқоти комплекси клиникӣ-лабораторӣ имконият медиҳад, ки дар байни онҳо шахсони гирифтори бемориҳои роҳҳои нафаскашӣ дар гурӯҳи беморони дорои хатари пайдошавии сенсibiliзатсияи микогенӣ муайян карда шаванд. Маълумотҳои ба даст овардашуда донишҳо дар бораи патогенези бемориҳои тӯлкашида ва музмини узвҳои нафаскаширо ҳангоми сенсibiliзатсияи микогенӣ ба таври назаррас такмил медиҳанд ва имконият фароҳам месозанд, ки табобати аз ҷиҳати этиотропӣ ва патогенетикӣ асоснок анҷом дода шавад. Арзиши амалии таҳқиқоти мазкур аз он иборат аст, ки сохтори пешниҳодшудаи клиникӣ микологӣ барангезандаҳои занбурӯғӣ барои табибон-микологҳо имконият медиҳад, ки онҳо рангорангии сершумори инфектантҳоро, ки дар ҳудуди ҚТ бештар ба ҷашм мерасанд, бештар дарк кунанд ва тактикаи табобати беморонро муайян намоянд. Барои нигоҳдории тандурустии амалӣ баҳогузориҳои самаранокии гурӯҳҳои гуногуни воситаҳои зиддизанбурӯғӣ қатори триазолҳо ва имидазолҳо баҳогузорӣ карда шудааст. Истифодаи алгоритмҳои таҳхиси лабораторӣ протокураи ҷудо ва муайян кардани барангезандаҳои занбурӯғӣ нисбатан паҳншудатари оппортунистиро барои микробиологҳо осон мегардонад. Нақшаи принсипалии таҳқиқоти беморон ҳангоми гумонбар шудан аз микозҳои амик, ба таври айёни ҷудо кардани гурӯҳи хатари беморон, ки дар онҳо эҳтимоли пайдо шудани сироятҳои занбурӯғӣ бештар аст, мусоидат менамояд.

#### **Нуқтаҳои ҷимояшавандаи диссертатсия.**

- Кандидози шушҳо дар марҳалаи муосир маҳдуд ҷараён намегирад ва бештари вақтҳо онро аз манзараи умумии клиникӣ бемориҳои заминавӣ ҷудо кардан душвор аст. Барои таҳхис ва таҳхиси тафриқии кандидози шушҳо серитгилостарин усул ин томографияи компютерӣ, рентгенографияи рақамӣ, ҳамчунин таҳлили миколого-бактериалии балғам, бо ҷудо кардани кишти занбурӯғ ба ҳисоб мераванд.
- Сохтори этиологии кандидози шушҳо дар марҳилаи муосир дар бештари ҳолатҳо дорои хусусиятҳои флораи таркибии полимикробӣ мебошад ва аз микоҳомилии занбурӯғҳои ҳамиртурӯш ва мағорӣ, ҳамчунин аз микрофлораи бактериялӣ иборат аст, ки ин барои сироятнокшавии микотикӣ, сенсibiliзатсияи организм мусоидат мекунад ва боиси музмин шудани протсес ва синдромҳои асосии беморӣ мегардад.
- Ҳомилӣ ва инвазияи организми беморон аз сироятҳои намудҳои гуногуни занбурӯғҳо тақрибан сенсibiliзатсияи организмро ба вучуд меоранд ва барои вазнин шудани ҷараёни бемории шушҳо ва бронхҳо мусоидат мекунанд.

- Кандидози шушҳо ва пайдо шудани сенсibiliзатсияи микогенӣ бо маҳв шудани иммунитети Т-хучайравӣ, кам шудани фаъолнокии фагоситҳо, баландшавии назаррасии иммуноглобулини умумии Е зардоби хун (то шаш маротиба) вобастагӣ доранд.
- Ҳангоми кандидози инвазивии шушҳо вобастагии манзараи рентгенологӣ аз замони беморӣ дида мешавад: тағйиротҳои лонавӣ ва интерстициалии шушҳо аломати барвақти кандидози инвазивии шушҳо ба ҳисоб мераванд.
- Ташхиси барвақт ва саривақтиву дар маҷмӯи таъобат истифода кардани доруҳои гурӯҳи триазол ва ё имидазол оқибати хуби бемории асосиро муайян мекунад ва давраи ремиссияро дароз месозанд.

**Саҳми шахсии довталаб.** Муаллифи диссертатсия табиби бемориҳои дарунии БМШ ш. Норақ мебошад ва бевосита дар коркарди барномаҳои мақсадноки реабилитатсия ва таъобати санаторӣ-барқарорсозии беморони мубтало ба кандидози шушҳо, дар таҳқиқотҳои клиникалии беморон, ташкил намудани баргузори таҳқиқотҳои инструменталиву лабораторӣ, таҳқиқотҳои микологӣ дар лабораторияи Пажӯҳишгоҳи илмӣ-таҳқиқотии тибби профилактикӣ (ш. Душанбе) иштирок кардааст. Диссертант худаш мустақилона самти илмӣ таҳқиқотро интихоб намуда, картаи махсуси таҳқиқоти беморонро таҳия кардааст, таҳлили асноди тиббӣ, тафсири натиҷаҳои ҳосилшуда, коркарди оморӣ ва ҷамъбасти натиҷаҳои ба даст овардашударо анҷом дода ва диссертатсияро таълиф кардааст.

#### **Таъйиди диссертатсия ва иттилоот оид ба истифодаи натиҷаҳои он.**

Нуқтаҳои асосии таҳқиқот аз рӯи мавзӯи диссертатсия дар конференсияи 66-уми солонаи илмӣ-амалии МДТ ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино бо иштироки намояндагони байналмилалӣ дар мавзӯи «Нақш ва мавқеи техрологияи инноватсионӣ дар тибби муосир» (Душанбе, 2018), дар конференсияи илмӣ-амалии XIV олимони ҷавон ва донишҷӯёни МДТ ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино бо иштироки намояндагони байналмилалӣ, дар мавзӯи “Баҳсҳои илмӣ: масъалаҳои актуалии дастовардҳо ва инноватсия дар тиб” (Душанбе, 2019) гузориш шудааст. Маводи таҳқиқоти диссертатсия ҳамчунин дар конференсияи илмӣ-амалии «Масъалаҳои коморбидӣ дар клиникаи бемориҳои дарунӣ» (Душанбе, 2018), конгресси байналмилалӣ кардиологҳо ва терапевтҳои кишварҳои Осиё ва ИДМ «Масъалаҳои актуалии бемориҳои дилу рағҳо ва соматикӣ» (Душанбе, 2019), дар Конгрессе аврусиёии кардиологҳо (Ташкент, Ўзбекистон 2019), дар ҷаласаи байникафедравии комиссияи проблемавии фанҳои терапевтӣ (ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино, 2018) гузориш, таҳлил ва баррасӣ шудаанд.

**Интишори натиҷаҳои диссертатсия.** Натиҷаҳои асосии рисола дар 13 таълифоти илмӣ нашр шудааст, ки аз ҷумлаи онҳо 3 мақола дар маҷаллаҳои тақризшавандаи тавсиянамудаи КОА – и назди Президенти ҶТ ва 1 дастури таълимӣ – методӣ ба ҷоп расидааст.

**Ҳаҷм ва сохтори диссертатсия.** Диссертатсия дар ҳаҷми 179 саҳифаи матни компютерӣ (*хуруфи TimesNew Roman-14, фосилаи 1,5*) таълиф шуда, аз муқаддима, шарҳи адабиёт, тавсифи таҳқиқот, усулҳои коркарди оморӣ натиҷаҳо, 3 боби натиҷаҳои таҳқиқоти худӣ диссертант, баррасии натиҷаҳо,

чамъбаст, феҳристи адабиёти истифодашуда иборат мебошад. Дар диссертатсия 22 расм ва 20 ҷадвал оварда шудааст. Рӯйхати адабиёт аз 231 сарчашма иборат аст, ки аз онҳо 186 номгӯй бо забони русӣ ва 45 сарчашма аз муаллифони дигари хориҷӣ мебошанд.

### **МУҲТАВОИ ТАҲҚИҚОТ**

**Мавод ва усулҳои таҳқиқот.** Дар давраи солҳои 2016 - 2019 ҳамагӣ 140 бемори гирифтори бемориҳои узвҳои нафаскашӣ таҳқиқ шуданд. Дар байни таҳқиқшудагон беморони мубтало ба шаклҳои бемориҳои музмин, шадид ва тӯлкашидаи бронху шушҳо буданд. Бо кандидози шушҳо 90 бемор таҳқиқ шуд, ки давомнокии беморӣ дар онҳо аз 1 то 22 сол (гурӯҳи 1) буд. Дар гурӯҳи дуюм беморони мубтало ба шаклҳои шадид ва тӯлкашидаи бемории шушҳо ва бронхҳо чамъ оварда шуда буданд. Ба сифати нишондиҳандаҳои назоратӣ маълумотҳои клиникӣ-лабораторӣ ва нишондодҳои 20 шахси тақрибан солим аз гурӯҳи назоратӣ интихоб карда шуд. Дар байни беморони таҳқиқшудаи гурӯҳи якум беморони мубтало ба бемориҳои заминавии бемориҳои гуногуни бронху шушҳо (астмаи бронхиалӣ, пневмонияи музмини номахсус, бемории бронхоэктатикӣ ва ғайра) буданд. Ташҳиси кандидози шушҳо дар ин беморон дар асоси таҳқиқотҳои рентгенологӣ, томографияи компютерӣ, таҳлили микологӣ балғам ва ифрозоти занбурӯғ дар титри зиёда аз  $10^3$  (мувофиқи стандартҳо ва протоколҳои байналмилалӣ) верификатсия карда шуд. Ташҳиси беморони гурӯҳи 2 (шаклҳои шадид) асосан аз бронхити шадид, ангинаи шадиди катаралӣ (нзлавӣ) ва ларингит, пневмонияи шадид, пневмонияи тӯлкашида иборат буд.

Он чиз диққатро ҷалб мекунад, ки қисми зиёд дар гурӯҳи беморони мубтало ба осебҳои занбурӯғии шушҳо беморони дорои астмаи бронхиалӣ ( $n=30$ ) буданд, аз ҷумлаи онҳо 22 бемор пайваста ба таври пероралӣ доруҳои кортикостероидӣ ё аэрозолиро (шакли ингалятсионӣ) истифода мекарданд. Аз 140 бемори таҳқиқшуда 101 нафарашон мард ва 39 нафар зан буданд; синну соли миёна аз 22 то 63 буд. Қисми асосии беморони гурӯҳи 1-умро шахсони синну соли аз 50-сола боло  $-42,1\%$  -ро ташкил дод. Дар гурӯҳи 2-юми беморони гирифтори бемориҳои шадиди системаи бронху шушҳо шахсони то 30-сола - 18 ( $12,8\%$ ) баргарӣ доштанд ва ҳамин қадар дар байни шахсони аз 50-сола калонтар - 18 ( $12,8\%$ ) буданд.

**Меъёрҳои дохил кардани беморон ба таҳқиқот:**

- Давомнокии беморӣ зиёда аз 1 сол (барои гурӯҳи 1);
- Вучуд доштани синдроми бронху шушҳо, хунтуфкунӣ, нафастангӣ ё астмаи бронхиалӣ (АБ);
- Вучуд доштани манзараи махсуси рентгенологӣ;
- Вучуд доштани тасдиқи ҳуҷҷатноки пневмония, бемории музмини инсидодии шушҳо, бронхити музмин ва ғ.;
- Дар балғам вучуд доштани флораи занбурӯғ дар титри зиёда аз  $10^3$  (барои гурӯҳи 1);

Илова: баланд шудани сатҳи антителаи зиддизанбурӯғӣ ҳатто ҳангоми вучуд надоштани манзараи клиникӣ беморӣ.

**Меъёрҳои хориҷ кардани беморон аз таҳқиқот:**

- Вучуд доштани бемориҳо ё омосҳои онкологӣ;

- Вучуд доштани протсесси махсус дар шушҳо (сил, бемориҳои онкологӣ);
- Норозӣ будан ё рад кардани бемор.

Бар иловаи усулҳои таҳқиқоти умумиклиникии беморон таҳқиқоти бактериологӣ, микологӣ балғам бо муайян кардани намуди барангезанда ва ҳассосият бар доруҳо муайян карда шуд. Нишондиҳандаҳои асосии функцияи нафаскашии берунӣ таҳқиқ карда шуд: нишондиҳандаҳои спирометрикӣ ва пневмотахометрикӣ. Таҳқиқотҳои махсус инҳоро дар бар гирифт: таҳқиқоти микологӣ балғам, таҳқиқоти бактериологӣ.

Тамоми беморони таҳқиқшуда аз таҳқиқот ва табобати статсионарӣ гузаронида шуданд. Дар марҳалаи якуми таҳқиқоти ташхисӣ мо кишт кардем ё дар сурати зарурат тест системаҳои стандартиро бо сарбории микробии  $1 \times 10^7$  КОЕ/мл – ро ба кор бурдем. Фаъолнокии фаъолияти зиддизанбурӯғӣ бо ёрии тест системаҳои стандартӣ, ки барои зунбурӯғҳои хамиртуруш ва мағорӣ истифода мешуданд, баҳогузорӣ карда шуд. Барои ин мо ду системаро истифода намудем- барои муайян кардани фаъолнокии зунбурӯғҳои хамиртурушӣ *Candida albicans*, АТСС-885; барои муайян кардани фаъолнокии зунбурӯғҳои мағорӣ *Aspergillus niger*, АТСС-16404. Дар марҳалаи минбаъдаи таҳқиқот мо дар табобат аз 3 доруи доруҳои дастараси гурӯҳи зиддизанбурӯғии гурӯҳи триазолҳоро истифода намудем. Дар 30 бемори аввал итраконазол (микогал) ТОО «Абди Ибраҳим Глобал Фарм», Қазоқистон, ба 30 бемори минбаъда – вориконазол *Voriconazole*, БИОКАД ЗАО (Россия) шакли истеҳсол: лиофилизат д/пригот. концентрат д/пригот. р-ра д/инф.: 200 мг фл., дар гурӯҳи сеюм, дар 30 бемор, микосист (д/в Гедеон Рихтер) таъйин карда шуд.

#### Усулҳои таҳқиқот

**Таҳқиқоти бактериологӣ.** Кишти аввалини балғам бо усули миқдорӣ дар муҳити зичи ғизоӣ анҷом дода шуд: агар бо 5% хуни гӯсфанд, агари талхаву намакӣ тибқи усули Чистович, Эндо, Сабуро, муҳити тиогликолиевӣ. Идентификатсияи киштҳои чудокардашудаи тоза бо усулҳои маъмулӣ иҷро гардид. Антибиотикҳассосиятӣ бо усули дискодиффузионӣ муайян карда шуд.

**Таҳқиқоти иммунологӣ аз муайян кардани нишондиҳандаҳои асосии ҷавоби иммунӣ ва таҳқиқоти иммунитети Т- ва В- ҳуҷайравӣ бо усули СД-типикунонӣ, бо истифода аз анти телаҳои бисёрклоналии силсилаи ИКО «МедБиоСпектр», Москва, муайян кардани иммуноглобулинҳои А, М, G (Mancini G et al, 1965), IgE –и умумӣ бо усули таҳлили саҳтфазагии иммуноферментӣ бо маҷмӯи реагентҳои ИФА (ЗАО «АлкорБио») иборат буд.**

**Таҳқиқоти микологӣ.** Фаъолнокии фаъолияти зиддизанбурӯғӣ бо ёрии тест системаҳои стандартӣ баҳогузорӣ карда шуд, ки онҳо барои зунбурӯғҳои хамиртуруш ва мағорӣ таъйин шудаанд: барои зунбурӯғҳои хамиртуруш *Candida albicans*, АТСС-885; барои зунбурӯғҳои мағорӣ *Aspergillus niger*, АТСС-16404. Дар марҳалаи аввал микроскопияи препаратҳои табиӣ бо усули Грамм рангт кардашуда гузаронида шуд. ар микроскопия унсурҳои гуногуни занбурӯғ муайян карда шуд: ҳуҷайраҳои хамиртурушӣ, псевдомитселия, митселия. Минбаъд, барои ба даст овардани афзоиши кишти занбурӯғҳои хамиртуруш, балғам ба муҳити Сабуро ("Pronadisa", Испания) сурат гирифт.

Нишондиҳандаҳои меъёрӣ меъёри миқдории занбурӯғҳо дар титри то КОЕ  $10^3$  дар 1 мл балғам қабул карда шуд. Барои занбурӯғҳои мағорӣ ҳангоми микроскопия муайян кардани унсурҳои занбурӯғҳои мағорӣ ё кишти занбурӯғҳои мағорӣ аз маводи патологӣ кифоя аст.

**Спирометрия.** Барои баҳогузори кардан ба функцияи нафаскашии берунӣ нишондиҳандаҳои зерини спирографӣ муайян карда шуданд: басомади нафаскашӣ (БД), ҳаҷми нафаскашӣ (ҲН), ҳаҷми дақиқагии хун (ҲДХ), ҳаҷми ҳаётии шушҳо (ҲҲШ), ҳаҷми босуръати нафасбарорӣ (ҲБН), вентилятсияи дақиқагии шушҳо), ҳаҷми боқимонда (ҲБ); нишондиҳандаҳои пневмотахометрӣ: ПТМқн кувваи нафаскашӣ ва ПТМнафасбарорӣ, шохиси Тиффно. Спирография дар дастгоҳи ErichJaegerGmbH, Germany иҷро карда шуд.

Қоркарди омории мавод бо истифода аз маҷмӯи (бастаи) барномаҳои амалии Statistica 10,0 (Statsoft, ИМА) гузаронида шуд. Аз рӯи меъёр тақсим кардани интихобҳо мувофиқи критерияи Шапиро-Уилка сурат гирифт. Нишондиҳандаи миёнаи арифметикӣ (М), хатои стандартии он ( $\pm m$ ), ҳамчунин медиана (Ме) ва 25-75 кватили (25q-75q) муайян карда шуд. Барои бузургҳои нисбӣ ҳиссаҳо (%) муайян карда шуданд. Муқоисаи ҷуфти бузургҳои нисбӣ бо ёрии меъёри  $\chi^2$ , бо ислоҳи Йетса, бо критерияи дақиқи Фишер иҷро карда шуд. Фарқият дар сатҳи  $p < 0,05$  аз ҷиҳати оморӣ муҳим шуморида шуд.

#### Натиҷаҳои таҳқиқот

Таҳқиқоти микологӣ балғаи беморони таҳқиқшуда имконият дод, ки дар муҳитҳои саҳт микрофлораи бактериалӣ ва занбурӯғӣ кишт карда шавад. Бо усули бактериологӣ зиёда аз 8 намуди кишти занбурӯғҳои хамиртуруш ва 6 намуди занбурӯғҳои мағорӣ кишт карда шуд. Аз миқдори умумии киштҳои тайёр кардашуда 148 (85,5%) кишти занбурӯғҳои хамиртуруш ва 25 (14,5%) кишти занбурӯғҳои мағорӣ буданд, ки дар маҷмӯъ 173 (100%) киштро ташкил доданд (расми 1).



#### Расми 1.- Миқдори умумии киштҳои тайёркардашуда дар ду гурӯҳ

Дар гурӯҳи назоратӣ рушди ягонаи монокултураи занбурӯғҳои хамиртурушӣ бо дараҷаи КОЕ  $< 10^3$  кишт карда шуд. Аз нуқтаи назари клиникӣ чунин титри занбурӯғҳо беморҳои хатарнокро ба вуҷуд оварда наметавонад ва онро ҳамчун флораи шартӣ-патогенӣ ҳисобидан мумкин аст. Рушди нисбатан мусбати занбурӯғҳо дар шахсони гурӯҳи 1 дар байни *Candida albicans*-35 кишт (20,2%) ва *Candida utilis* 29 (16,8%) кишт ба мушоҳида расид. Таҷрибаи амалии қор нишон медиҳад, ки ин намуди занбурӯғҳо дар микрофлораи беморон дар

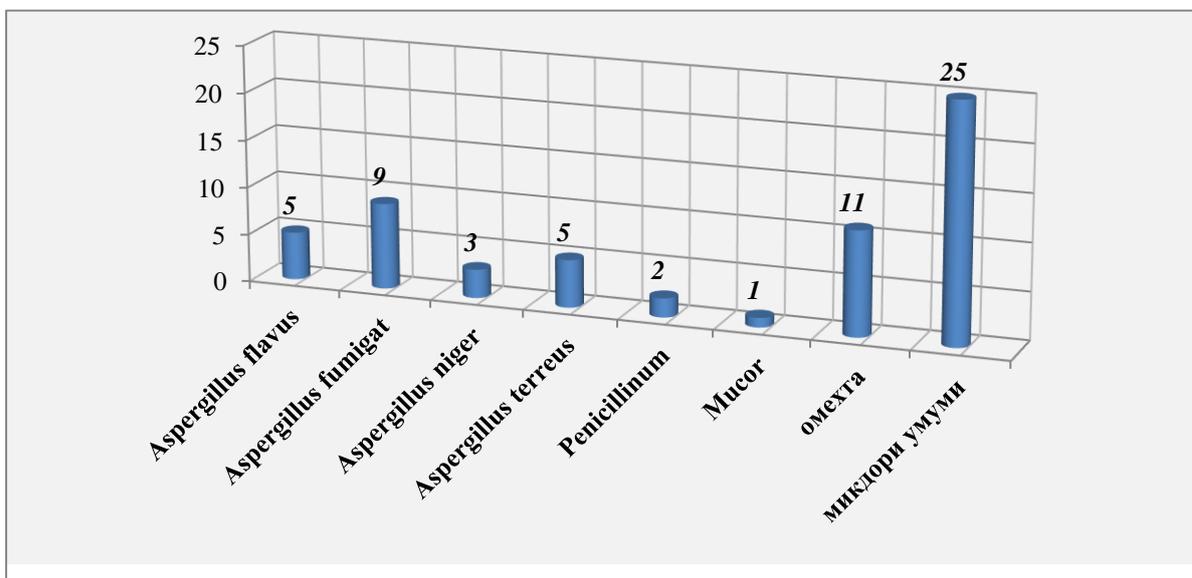
тӯли солҳои зиёд нигоҳ дошта ва бо душворӣ табобат мешавад. Дар шахсони гурӯҳи 2, рушди мусбати *Candida albicans* 5 (2,9%) кишт, *Candida utilis* 6 (3,5%) кишт ба қайд гирифта шуд, ки ин фаъолнокшавии занбурӯғҳои шартӣ-патогениро нишон медиҳад (ҷадвали 1).

**Ҷадвали 1.- Миқдори умумии киштҳои занбурӯғҳои хамиртурушӣ дар беморони таҳқиқшуда.**

НАМУДИ ЗАНБУРҶ	Назорат (n=20) КОЕ <10 <sup>3</sup>		Гурӯҳи 1 (n=90) КОЕ >10 <sup>3</sup>		Гурӯҳи 2 (n=50) КОЕ >10 <sup>3</sup>		p
	МУТЛАҚ	%	МУТЛАҚ	%	МУТЛАҚ	%	
<i>Candida albicans</i>	2	1,2	35	20,2	5	2,9	<0,001
				$p_1 < 0,001$		$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	
<i>Candida kefyr</i>	1	0,6	20	11,6	1	0,6	>0,05
<i>Candida utilis</i>	-	-	29	16,8	6	3,5	<0,01*
<i>Candida lusitanae</i>	-	-	9	5,2	-	-	
<i>Candida parapsilosis</i>	-	-	6	3,5	2	1,2	>0,05*
<i>Candida glabrata</i>	1	0,6	7	4,0	-	-	<0,05*
<i>Candida tropicalis</i>	-	-	15	8,7	-	-	
<i>Candida krusei</i>	-	-	11	6,4	2	1,2	<0,05*
Смешанные культуры	-	-	21	12,1	12	6,9	>0,05*
<b>Всего культур</b>	<b>4</b>	<b>2,3</b>	<b>132</b>	<b>76,3</b>	<b>16</b>	<b>9,2</b>	

*Эзоҳ:* % аз ҳисоби миқдори умумии киштҳо (n=173) дар ду гурӯҳ (киштҳои омехта ҳисоб карда нашуданд), (132+16 кишт+25 занбурӯғӣ=173; p – аҳамияти омории фарқияти нишондиҳандаҳо дар байни гурӯҳҳо (\*тибқи критерияи дақиқи Фишер);  $p_1$  – дар муқоиса бо ҳамин гуна дар гурӯҳи назоратӣ;  $p_2$  – дар муқоиса бо ҳамин гуна дар гурӯҳи 1-ум (тибқи критерияи дақиқи Фишер).

Хатари бештарро дар самти пешгӯии беморӣ ва самаранокии табобат рушди мусбати занбурӯғҳои мағорӣ дар гурӯҳи 1-ум доранд. Дар байни хатарноктаринҳо занбурӯғи намудҳои *Aspergillus fumigat* 9 (5,2%) кишт, *Aspergillus flavus* и *Aspergillus terreus* 5 (2,9%) киштро ҷудо карданд. Шаклҳои нисбатан нодир, вале дорои хатарнокии баланди занбурӯғҳои мағорӣ *Penicillium* 2 кишт (1,2%), *Mucor* 1 (0,6%) ва *Aspergillus niger* 3 (1,7%) кишт ба ҳисоб мераванд (расми 2).



## Расми 2.- Таркиби сифатӣ ва миқдори микрофлораи занбурӯғӣ (мағорӣ)

Кишткунии маъмулӣ дар муҳитҳои саҳти ғизоӣ дар шароити аэробӣ имконият дод, ки 129 кишти микроорганизмҳои флораи бактериалӣ дар гурӯҳи 1-ум ва 84 кишт дар гурӯҳи дуюми беморони таҳқиқшуда парвариш карда шавад. Дар гурӯҳи назоратӣ рушди микроорганизмҳои патогении генезашон бактериалӣ дар титрҳои вирулентӣ (бадсифат) ба қайд гирифта нашуд. Аз рӯйи миқдори киштҳои парваришшуда аз ҷиҳати рушди киштҳои стафилококк ва стрептококк (17,1% ва 15,5%) аз миқдори умумии киштҳо дар гурӯҳи бартарӣ доштанд. Дигар намудҳои стрептококк *Str. Pyogenes*, *Str. pneumoniae* мутаносибан 20 ва 16 кишт буда (15,5% ва 12,4%)-ро ташкил доданд. Микроорганизмҳои грамманфӣ дар шакли қаламчаҳои рӯдаҳо 12 (9,3%), дар гурӯҳи 1-ум ва 5 (6,0%) кишт дар гурӯҳи 2-юм пешниҳод гардид. Рушди энтеробактерияҳо дар балғам бар рушд дар гурӯҳи дуюм 7 (8,3%) ва 4 штамм дар гурӯҳи 1-ум (3,1%) бартарӣ дошт.

Ҳамин тавр, таҳлили микологии балғами 140 бемори гирифтори бемориҳои роҳҳои болоии нафаскашӣ имконият дод, ки дар онҳо 173 кишти флораи занбурӯғӣ ҷудо карда шавад. Қисми бештари флораи занбурӯғӣ дар беморони дорои кандидози шушҳо ҷудо карда шуд, вай 132 (76,3%)-ро ташкил дод, дар муқобили 16 (9,2%) кишт дар гурӯҳи 2. Дар ин марид, зиёда аз 12 намуди занбурӯғҳои ҳам шартӣ-патогенӣ ва ҳам занбурӯғҳои патогенӣ кишт карда шуд. Занбурӯғҳои ҳамиртурушӣ ба миқдори умумӣ дар беморони гурӯҳи 1-ум 132, ва дар гурӯҳи 2 -юм 16 киштро ташкил дод. Занбурӯғҳои мағорӣ дар 25 ҳолат ба қайд гирифта шуданд. Дар байни занбурӯғҳои мағорӣ, асосан, занбурӯғҳои намудҳои *Aspergillus flavus* ва *Aspergillus terreus* пешниҳод шудаанд. Дигар намудҳои занбурӯғҳои мағорӣ ҳамчун занбурӯғҳои мағорӣи *Penicillium* 2 кишт (1,2%), *Mucor* 1 (0,6%) ва *Aspergillus niger* 3 (1,7%) кишт дорои патогенияти олий шумурда мешаванд.

Дар гурӯҳи назоратӣ ва гурӯҳи муқоисавӣ дар гурӯҳи 1-ум рушди занбурӯғҳои мағорӣ ба мушоҳида расид. Дар муҳитҳои ғизоӣ низ ассотсиатсияи микробӣ ва занбурӯғӣ, яъне сироятҳои омехта дар 21 ҳолат дар гурӯҳи 1-ум ва дар 12 бемор дар гурӯҳи 2-юм ҷудо карда шуд. Дар байни микрофлораи бактериалӣ бартарии рушд дар байни стафилококкҳо, стрептококкҳо, ҳамчунин флораи грамманфӣ дар шакли энтеробактерияҳо, қаламчаи синегнойӣ, клибсиелл ба қайд гирифта шуд.

Натиҷаҳои пурсиши анкетавӣ ва маълумотҳои анамнезӣ гувоҳӣ медиҳанд, ки дар байни омилҳои зиёди хатари рушди сирояти микотикӣ ҷойи нисбатан муҳимро чунин тригерҳо, монанди истеъмоли тӯлонии воситаҳои кортикостероидӣ ва антибактериалӣ, ҳамчунин дар шароити намнок зистан ва кор кардан ишғол мекунанд.

Дар ин маврид таҷрибаи амалӣ нишон дод, ки бисёр хосиятҳои адгезивии занбурӯғҳо асосан якҷоя шудани ду ё зиёда омилҳои хатар зиёд, ҳамчунин бо баланд гаштани сатҳи қанди хун амиқ мешаванд (ҷадвали 2).

**Ҷадвали 2.- Триггерҳои асосии кандидозии шушҳо тибқи маълумоти клиникӣ-лабораторӣ ва нишондиҳандаҳои анамнези (гурӯҳи n=90)**

Омил	Мутлақ (%)
Бемории музмини бронхҳо ва роҳҳои болоии нафаскашӣ.	90 (100,0%)
Табобати номуносиб ва худтабобаткунӣ	76 (84,4%)
Давомнокии беморӣ (солҳо $M \pm m$ )	2,2 $\pm$ 0,2
Истеъмоли номунтазами стероидҳо зиёда аз 1 сол.	30 (33,3%)
Истеъмоли доимии глюкокортикостероидҳо	22 (24,4%)
Табобат бо антибиотикҳо 1 маротиба дар як сол	88 (97,8%)
Муддати тӯлонӣ дар шароити намнок зистан (солҳо, $M \pm m$ )	1,8 $\pm$ 0,1
Намноки	57 (63,3%)
Сигоркашӣ	12 (13,3%)
Диабети қанд	6 (6,7%)
Синну соли бемор (солҳо $M \pm m$ )	55,0 $\pm$ 1,5
Вазнинии ҷараёни беморӣ	сред
Вучуд доштани аллергия	++
Сенсибилизатсия нисбат ба аллергенҳои маишӣ	++
Зарарнокии касбӣ (гарду чанг, ангишт, асбест)	8 (8,9%)
Зиндагӣ ё кор қардан дар ҷойҳои аз занбурӯғҳо осебдида.	17 (18,9%)
Майзадагии музмин	3 (3,3%)
Бемориҳои занбурӯғии хориҷишушӣ	18 (20,0%)
Ҳолати иммунодефисит	15 (16,7%)

Таҳлили манзараи клиникӣ имконият дод, ки 3 намуди асосии ҷараёни микози шушҳо муайян карда шавад- намуди 1-ум – варианти астматикии ҷараён; намуди 2-юм-«классикӣ»; намуди 3-юм- инфилтративӣ (тарашшуҳӣ), ки нисбатан камтар воমেҳӯрад.

Дар намуди якуми ҷараёни беморӣ дар беморон ҷойи аввалро чунин шикоятҳо, монанди хурӯҷҳои нафастангӣ, ҳамчунин нафастангии доимии экспираторӣ ишғол мекунад. Дар намуди дуҷуми ҷараёни беморӣ шикоятҳо аз ҳарорати субфебрилӣ ва хориҷ шудани балғами часпаки «зангорӣ» бартарӣ доранд. Дар намуди 3-юми ҷараёни микоз нафастангии муътадил ва хориҷшавии балғами сафеди ғализ бартарӣ доранд.

Манифестатсияи клиникии занбурӯғҳои патогенӣ ноилоҷ ба ҳолати системаи иммунӣ таъсир расонида, ҳамроҳ бо зиёд шудани муҳтавои миёнаи лейкоцитҳо дар хун то ҳадди  $9,2 \pm 1,1 \times 10^9$  (назорат  $-7,2 \pm 1,1 \times 10^9$  ва  $5,5 \pm 1,3 \times 10^9$  ( $p < 0,001$ ), мувофиқи гурӯҳҳо ҷараён мегирад. Муҳофизати номахсуси пешниҳодкардаи нейтрофилҳо миқдоран ва дар фоизи муҳтаво тағйир ёфт, ин дар беморони мубтало ба кандидозии шушҳо бо баланд шудан то ҳадди  $68,2 \pm 4,4\%$  ва  $5,1 \pm 0,22$  дар аз гурӯҳи муқоисавӣ ( $p < 0,001$ ) зоҳир гашт. Фаъолнокии фагоситариҳои нейтрофилҳо дар шахсони гурӯҳи 1-уми дорои кандидозии шушҳо  $-47,2 \pm 2,1\%$  ва дар нишондиҳандаҳои назоратӣ  $59,3 \pm 2,3\%$  -ро ташкил дод.

Дар шахсони гурӯҳи 2-юм суст шудани фаъолияти фагоситоз низ дида мешавад, аммо бо дараҷаи кам  $55,2 \pm 2,6\%$  -ро ташкил дод. Динамикаи

пешниходшудаи тағйирот ба тағйироти баландшавии шиддатнокии фагоситоз (контрол- $1,3\pm 0,02$ ) мувофиқат мекнуадвай дар шахсони дорои кандидози шушҳо  $1,6\pm 0,34$  аст, хол он ки дар шахсони гурӯҳи 2 ин нишондиҳандаҳо  $1,3\pm 0,42$  буданд. Ҳангоми баҳогузори кардан ба ҳолати функционалии звенои Т-хуҷайравии организм, дар таркиби лимфоситҳо, ки онҳо асосан, аз CD3+-лимфоситҳо иборатанд, тағйирот ба чашм расид. Нишондиҳандаҳои онҳо ҳам аз ҷиҳати фоизӣ ва ҳам миқдори мутлақ паст аст, ки ин метавонад аз кам шудани омилҳои ҷавоби иммунӣ гувоҳӣ диҳад.

Дарачаи пастшавии онҳо аз бисёр ҷиҳатҳо ба давомнокии беморӣ иртибот дошт (ҷадвали 3).

**Ҷадвали 3.- Спектри субпопулятсионии лимфоситҳо дар беморони таҳқиқшуда.**

Нишондиҳанда	Назорат (n=20)	Гурӯҳи 1 (n=90)	Гурӯҳи 2 (n=50)	p
Лимфоситҳо %	$31,8\pm 0,77$	$26,2\pm 0,55$	$31,3\pm 0,88$	<0,001
x10 <sup>9</sup> /л	$2,0\pm 0,12$	$1,9\pm 0,22$	$1,9\pm 0,17$	>0,05
CD3 %	$42,4\pm 1,5$	$34,0\pm 1,1$	$40,1\pm 1,1$	<0,001
x10 <sup>9</sup> /л	$1,1\pm 0,2$	$0,75\pm 0,16$	$0,97\pm 1,2$	>0,05
CD4%	$35,1\pm 1,3$	$26,7\pm 1,1$	$34,8\pm 1,7$	<0,001
x10 <sup>9</sup> /л	$0,88\pm 0,15$	$0,68\pm 0,22$	$0,78\pm 0,20$	>0,05
CD8%	$20,5\pm 1,3$	$17,4\pm 1,2$	$20,7\pm 1,3$	<0,001
x10 <sup>9</sup> /л	$0,78\pm 0,19$	$0,51\pm 0,1$	$0,73\pm 0,5$	>0,05
CD16%	$22,5\pm 1,5$	$16,0\pm 1,3$	$21,8\pm 1,1$	<0,001
x10 <sup>9</sup> /л	$0,65\pm 0,19$	$0,44\pm 0,1$	$0,63\pm 0,3$	>0,05
CD20%	$7,5\pm 0,5$	$12,3\pm 0,6$	$11,2\pm 1,1$	<0,001
x10 <sup>9</sup> /л	$0,14\pm 0,03$	$0,32\pm 0,02$	$0,37\pm 0,06$	<0,001
CD25%	$13,5\pm 0,5$	$8,3\pm 0,8$	$17,2\pm 1,1$	<0,001
x10 <sup>9</sup> /л	$0,44\pm 0,04$	$0,32\pm 0,02$	$0,97\pm 0,06$	<0,001
CD95%	$7,7\pm 0,5$	$14,3\pm 0,6$	$7,4\pm 0,7$	<0,001
x10 <sup>9</sup> /л	$0,17\pm 0,02$	$0,24\pm 0,04$	$0,18\pm 0,05$	>0,05

*Эзоҳ: ; p – аҳамияти омории фарқияти нишондиҳандаҳо дар байни гурӯҳҳо (тибқи критерияи Краскела-Уоллиса); p<sub>1</sub> - дар муқоиса бо ҳамин гуна дар гурӯҳи назоратӣ; p<sub>2</sub> - дар муқоиса бо ҳамин гуна дар гурӯҳи 1-ум (тибқи критерияи Манна-Уитни).*

Ҳолати ҷавоби иммунӣ дар беморони дорои кандидози шушҳо бо кам шудани CD4+-лимфоситҳо, яъне синфҳои Т-хелперӣ амиқтар мешавад. Танзимкунандаи асосӣ ва протсесси несткунии барномавии хуҷайраҳои лимфоситҳои CD95+ ба ҳисоб меравад. Сатҳи ин намуди хуҷайраҳо ҳангоми

кандидози шушҳо аз нишондиҳандаҳои контролӣ ду маротиба баланд шуда, мутаносибан  $14,3 \pm 0,6\%$  ва  $0,24 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л.}$ -ро ташкил медиҳад. Қобилияти функционалии лимфоситҳо ба пролифератсия ба таври айёни ба нишондиҳандаҳои CD25+ ҳуҷайраҳо таъсир мерасонад.

Ҳамин тавр, натиҷаҳои муҳтавои микдорӣ дар гурӯҳи 2-юми беморони гирифтори бемориҳои шадиди шушҳо  $17,2 \pm 1,1\%$  ва  $0,97 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$  баландшавии онҳоро нишон медиҳад. Ин аз гиперреактивияти системаи иммунӣ вобастагӣ дорад. Манзараи баръакс дар беморони гурӯҳи 1-уми дорои бемориҳои тӯлонии музмини кандидози шушҳо ба назар мерасад, ки ҳолати функционалии онҳо паст буда,  $8,3 \pm 0,8\%$  ва  $0,32 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$  –ро ташкил медиҳад, ки аз ҷиҳати аҳамияти омӯрӣ аз нишондиҳандаҳои назоратӣ паст аст.

Фаъолнокии ҷавоби иммунӣ В-лимфоситаро функцияи CD20+ лимфоситҳо муайян мекунад. Ҳамин тавр, нишондиҳандаҳои микдории муҳтавои онҳо ҳам дар гурӯҳи 1 ва ҳам дар гурӯҳи 2-юм баланд аст.

Дар гурӯҳи 1 онҳо то ҳадди максималии нишондод расидаанд ва  $12,3 \pm 0,6\%$ , ва дар гурӯҳи 2-юм  $11,2 \pm 1,1\%$  -ро ташкил медиҳанд, ин аз пуршиддат будани фаъолияти кори системаи иммунӣ таҳқиқшудагон гувоҳӣ медиҳад. Ҳангоми захролудшавии занбурӯғӣ звенои муҳимми ҷавоби иммунӣ ҳосиятҳои ситотоксикии лимфоситҳо, аз ҷумла киллерҳои табиӣ ба ҳисоб мераванд, ки онҳоро ҳамчун дорандагони ситотоксикияти зидди омосҳо баррасӣ кардан мумкин аст. Онҳо ретсептор ва иммуноглобулин надоранд, балки дар сатҳи CD8+, CD16+ маркерҳо бурда мешаванд ва кам шудани онҳо аз имконпазирии трансформатсияи (табдилёбии) ҳуҷайраҳо ба ҳуҷайраҳои омосӣ гувоҳӣ медиҳад. Ҳамин тартиб, CD16+ ҳуҷайраҳо мебошанд, ки сатҳи онҳо дар беморони гирифтори кандидози шушҳо ба ҳадди максималӣ кам шудааст. Пас, ин ҳолат аз нуқтаи назари клиникӣ бояд ҳамчун омили нисбатан нохубтари пешгӯи беморӣ баҳогузорӣ карда шавад. Ҷавоби иммунологии В-лимфоситаро ҳуҷайраҳои CD20+ намоёндагӣ мекунад, ки саҳеҳан аз нишондиҳандаҳои назоратӣ тақрибан 2 маротиба бештар аст. Азбаски дар протсессҳои илтиҳобии этиологияшон гуногун фаъолнокӣ ва пролифератсияи В-лимфоситҳо вучуд дорад, баланд шудани ин типӣ ҳуҷайраҳоро эҳтимол кардан мумкин аст. Нақши имуҳимро дар реактивияти иммунологии организм Т-лимфоситҳои фаъолшуда бо тавлид шудани антителаҳо бозӣ мекунад. Дар ин самт, мо зиёд шудани CD25+ -ро дар гурӯҳи беморони гирифтори бемориҳои шадиди шушҳо мушоҳида мекунем, ҳол он ки дар гурӯҳи беморони мубтало ба кандидози шушҳо манзараи баръакс, яъне камшавии онҳо ба назар мерасад. Эҳтимол дорад, ки сухан аз хусуси доруҳои (препаратҳои) қатори ҳормоналӣ, дозаҳои баланди воситаҳои зиддиаллергӣ ё нестероидӣ, ситостатикиро истеъмол кардани бисёрии беморон равад, ки дар ин ҳолат маҳв шудани системаи иммунӣ ба амал меояд.

Муҳтавои иммуноглобулинҳои IgA ҳамин гуна тамоюли баландшавӣ дорад, то ба  $1,87 \pm 0,28$  г/л ва  $1,70 \pm 0,22$  г/л мерасад. Ин манзараи иммуноглобулинӣ мумкин аст, ки аз дараҷаи баланди фаъолнокии протсессҳои антителатавлидшавӣ ва ситотоксикияти ҳуҷайравӣ гувоҳӣ диҳанд. Дар заминаи сироятнокшавии тӯлонии организм ва музмин шудани протсесс элиминатсияи кофии токсинҳо аз организм ба амал намеояд, ки сабаби ин сатҳи нисбатан

баланди IgG аст, ки нишондиҳаи максималиро дар гурӯҳи беморони гирифтори кандидози шушҳо мерасад ва  $15,2 \pm 0,8$  г/л. –ро ташкил медиҳад. Тағйиротҳои нисбатан аҳамиятноки иммунологӣ, ки аз норасоии иммунологӣ гувоҳӣ медиҳанд, дар шакли баланд шудани IgE ба қайд гирифта мешаванд. Дар гурӯҳи 1-уми беморон ин типии иммуноглобулинҳо аз гурӯҳи назоратӣ 6 маротиба бештар буда,  $1822,5 \pm 18,8$  г/л-ро ташкил дод, ҳол он ки дар гурӯҳи 2-юм ин нишондиҳанда низ баланд буда,  $611,9 \pm 10,5$  г/л-ро ташкил додаст (ҷадвали 4).

**Ҷадвали 4.- Нишондиҳандаҳои иммуноглобулинҳо дар беморони таҳқиқшуда.**

Ig	Назорат n=20	Гурӯҳи 1 n=20	Гурӯҳи 2 n=20	p
IgM г/л	$1,68 \pm 0,13$	$1,93 \pm 0,17$ $p_1 > 0,05$	$2,33 \pm 0,26$ $p_1 < 0,01; p_2 > 0,05$	$< 0,05$
IgA г/л	$1,62 \pm 0,05$	$1,87 \pm 0,28$	$1,70 \pm 0,22$	$> 0,05$
IgE мг/мл	$324,5 \pm 16,9$	$1822,5 \pm 18,8$ $p_1 < 0,001$	$611,9 \pm 10,5$ $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$	$< 0,001$
IgG г/л	$11,14 \pm 0,9$	$15,2 \pm 0,8$ $p_1 < 0,001$	$12,2 \pm 1,0$ $p_1 > 0,05; p_2 < 0,05$	$< 0,01$

Эзоҳ: ; p – аҳамияти омории фарқияти нишондиҳандаҳои гуногун дар байни гурӯҳҳо (тибқи критерияи Краскела-Уоллиса);  $p_1$  - дар муқоиса бо ҳамин гуна дар гурӯҳи назоратӣ;  $p_2$  - дар муқоиса бо ҳамин гуна дар гурӯҳи 1-ум (тибқи критерияи Манна-Уитни).

Дар марҳалаи статсионари таҳқиқотҳои таҳқиқӣ барои муайян кардани фаъолнокии зиддизанбурӯғӣ мо кишт кардем ё аз рӯи зарурат тест системаҳои стандартиро истифода намудем. Таҳлили қобилияти воридшавии агар бо суспензияи душабонарӯзии занбурӯғҳои хамиртурушмонанд бо КОЕ  $1 \times 10^7$  дар препарати нистатин қутри  $12,0 \pm 1,2$  мм ро ташкил кард, вақте ки ҳангоми муътадил будани маълумотҳо ин нишондиҳанда бояд аз 30 то 35 мм бошад (ҷадвали 5).

**Ҷадвали 5.- Муайян кардани фаъолнокии зиддизанбурӯғии препаратҳои асосии зиддизанбурӯғӣ.**

Қутри минтақаи таваккуфи рушди занбурӯғҳо (мм)					
Типи тест системаи микроорганизмҳо	Нистатин	Кетоконазол	Итраконазол	Флюконазол	Микосист
Candida albicans, ATCC-885	$12,0 \pm 1,2$	$28,5 \pm 2,3$	$34,0 \pm 3,3$	$16,5 \pm 1,3$	$27,5 \pm 2,4$
Aspergillus niger ATCC-16404	$0,5 \pm 0,1$	$24,5 \pm 2,1$	$25,5 \pm 2,4$	$0,7 \pm 0,1$	$25,0 \pm 2,3$

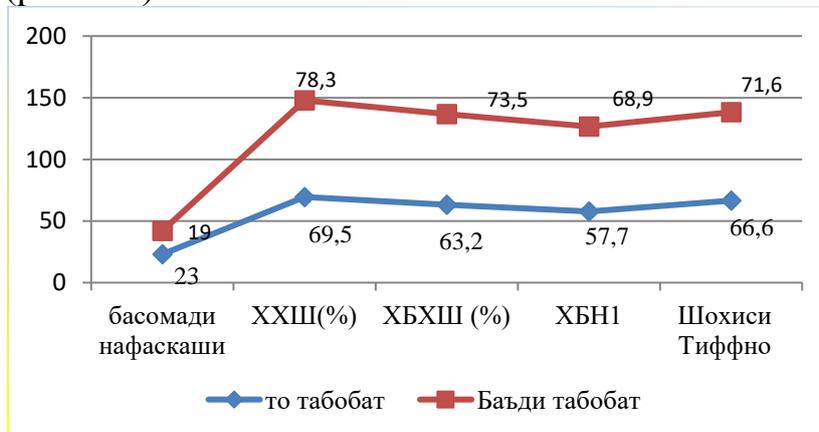
Фаъолнокии баланди худро бар занбурӯғҳои хамиртурушӣ препарати Микосист нишон дод, ки дар он фаъолнокии зиддизанбурӯғӣ  $27,5 \pm 2,4$  буд. Тавре ки натиҷаҳо нишон доданд, препарати Нистатин аз ҷиҳати фаъолнокии бар занбурӯғҳои типии мағорӣ самаранок набуд, зеро минтақаи таваккуфи рушд минималӣ буда,  $0,5 \pm 0,1$  мм-ро ташкил дод. Ҳамин гуна ҳолат дар нишондиҳандаҳои воридшавӣ ҳангоми истеъмоли флюконазол низ дида шуд, дар он нишондиҳандаи мазкур аз  $0,7 \pm 0,1$  мм баланд набуд. Пас, истифодаи ин препаратҳо дар табобати сирояти кандидозӣ бесамар мешавад ва барои рушд

ва афзоиши занбурӯғҳо дар организм мусоидат мекунад. Самаранокии максималӣ дар препаратҳои қатори имидазоловӣ ва триазоловӣ ба қайд гирифта мешавад ва мутаносибан  $24,5 \pm 2,1$  ва  $25,5 \pm 2,4$  мм -ро ташкил медиҳад.

Дар марҳалаи табобати медикаментозӣ мо 3 доруро аз қатори триазолҳои навро истифода намудем: гурӯҳи 1-ум (30 нафар) ва траконазол (микогал), дар гурӯҳи 2-юм – вориконазол, дар гурӯҳи 3-юм, барои 30 бемор микосист таъйин карда шуд. Миқдори умумии баллҳо оид ба нафастангӣ аз 120 то 70 балл, балғами чирколуд аз 90 то 60 балл кам шуд. Дар беморони гирифтори кандидози шушҳо тағйирёбии вентиллятсияи (тафсияи) шушҳо хеле амиқ буд: Ҳаҷми дақиқагии нафаскашӣ афзуда,  $173,5 \pm 9,5$  аз бузургии заруриро ташкил намуд. Афзудани ҳаҷми дақиқагии нафаскашӣ асосан аз ҳисоби тез шудани басомади нафаскашӣ ( $24,3 \pm 2,6$ ; дар муқоиса аз гурӯҳи назоратӣ  $p < 0,01$ ), дар ҳолати кам шудани бузургии ҳаҷми нафаскашӣ бо мл ( $410,0 \pm 12,7$  то табобат) ба амал омад. Вентиллятсияи дақиқагии шушҳо ҳам аз ҳисоби захираи инспираторӣ ва ҳам экспираторӣ то  $50,1 \pm 1,4$  ( $p < 0,001$  ба назоратӣ) кам шудааст.

Дар заминаи табобати комплексӣ нишондиҳандаҳои қобилияти вентиллятсионии шушҳо беҳтар мегардад, ки ин дар саҳеҳан муътадил гаштани басомади нафаскашӣ, ҳаҷми нафаскашӣ, вентиллятсияи дақиқагии шушҳо инъикос меёбад. Аммо нишондиҳандаҳои мазкур то ҳадди бузургиҳои назоратӣ намерасанд.

Шоҳиси Тиффно, ки қобилияти функционалии шушҳоро нисбат ба кашишхӯрии максималӣ нишон медиҳанд, низ тамоюл ба беҳтаршавӣ доштанд (расми 3).



**Расми 3.- Динамикаи тағйироти гузаронандагии бронхиалӣ дар заминаи табобати антимикотикӣ.**

Натиҷаҳои самаранокии нисбии препаратҳои антимикотикӣ ҳангоми табобати беморони дорои сирояти кандидозӣ самаранокии баланди гурӯҳи триазолҳои навро дар табобати занбурӯғҳо нишон дод. Аммо натиҷаи самаранокии максималиро мо ҳангоми табобати занбурӯғҳои ҳамиртурушӣ ва мағорӣ мушоҳида накардем. Миқдори боқимондаи онҳо бо миқдори кам метавонад, ки ба пас аз якчанд вақт сабаби ташаккул ёфтани колонияҳои нав, микс-сироят бо киштҳои омехта гарданд.

## ХУЛОСАҲО НАТИҶАҲОИ АСОСИИ ИЛМИИ ДИССЕРТАТСИЯ

1. Кандидози тӯлкашидаи шушҳо дорои хусусиятҳои суст шудани ҷавоби иммунологӣ мебошад, ки дар маҳвшагии фаъолнокии нейтрофилҳо, гиперглобулинемияи IgG ва IgE инъикос меёбад. Тағйир ёфтани звенои Т-ҳучайравии иммунитетро кам шудани миқдори умумии Т-лимфоситҳо, миқдори умумии лимфоситҳо, типи субпопулятсионии CD4 лимфоситҳо, CD25 лимфоситҳо, киллерҳои табиӣ CD16, дар заминаи зиёд шудани миқдори ҳучайраҳои тайёр барои апоптози CD95 хос мебошад [1-М, 2-М].
2. Хусусиятҳои клиникии фарқкунандаи кандидози шушҳо бемориҳои музминӣ муддати тӯлонӣ ҷараёndoштаи заминавии шушҳо, монанди астмаи бронхиалӣ, бронхити музмин, поликистозии шушҳо, пневмонияи музмин ва ғ. дар заминаи басомади баланди синдроми инсидоди бронхҳо, бо зуд-зуд шиддат гирифтани беморӣ, вучуд доштани тағйироти возеҳи рентгенӣ-функционалии типи якҷоя шудани лонаҳо ва тағйиротҳои инфилтративӣ, бартарӣ доштани типи IgG-и ҷавоби иммунӣ ва резистентнокӣ ба табобати стандартӣ, дар таҳлили умумии хун бошад, лейкоцитозии муътадил ва сатҳи баланди эозинофилҳо хос аст [4-М, 8-М, 11-М, 12-М].
3. Дар манзараи клиникии кандидози шушҳо бештар аз ҳама 3 варианти клиникии ҷараёни беморӣ ба назар мерасад: астматикӣ, инфилтративӣ ва классикӣ. Дар варианти астмамонанд дар ҷойи аввал хурӯҷҳои ҳамарӯзаи нафастангӣ, яъне симптоматикаи астмаи персистентии миёнавазнин ё вазнин бо хориҷ шудани балғами маҳсули зарди қаҳваранг (балғами “тиллоӣ”), ҳамчунин ҳарорати субфебрилӣ меистоданд. Варианти инфилтративӣ дорои хусусиятҳои синдроми захролудшавии возеҳ, баланд шудани ҳарорат то рақамҳои фебрилӣ бидуни табларза, дар якҷоягӣ бо нафастангии муътадили инспираторӣ ва хориҷ шудани балғами сафеди шаффоф мебошад. Кандидози «классикӣ» ё шушҳо дорои хусусиятҳои саршавии ногаҳонӣ, сулфаи озордиҳанда бо балғами ками шишамонанди хунолуд мебошад, яъне барои ин вариант якҷоя шудани симптомҳои астматикӣ ва илтиҳобӣ- инфилтративӣ хос мебошад [3-М, 6-М, 13-М].
4. Дар беморони дорои кандидози шушҳо ҳамеша якҷояшавии ду ё се триггерҳои рушди сирояти занбурӯғӣ мавҷуд аст, ки дар байни онҳо бештар инҳо ба қайд гирифта мешаванд: истеъмоли ҳормонҳо, рутубат, осебҳои занбурӯғии хориҷишӯшӣ, бемориҳои аллергӣ, диабети қанд [1-М, 5-М, 7-М].
5. Вучуд доштани инсидоди (обструксия) устувори бронхиалӣ, зухуроти аллергӣ ва балғами фаровон дар заминаи кам шудани нишондодҳои нафаскашии берунӣ ва пайдо шудани оризаҳои микотикӣ бо намуди аломатҳои рентгенологӣ, аломати нохуби пешгӯйикунии оқибати беморӣ ба ҳисоб мераванд [2-М, 5-М, 8-М, 10-М].
6. Ҳангоми гузаронидани таҳқиқоти микологӣ оид ба омӯзмҳои фаъолнокии антимикотикии гурӯҳи триазолҳо, фаъолнокии олии антимикотикӣ нисбат ба занбурӯғҳои чинси кандида, ҳамчунин занбурӯғҳои мағорӣ муқаррар карда шуд [3-М, 9-М].

## **ТАВСИЯҲО ОИД БА ИСТИФОДАИ АМАЛИИ НАТИҶАҲО**

1. Ҳангоми гумонбар шудан аз мавҷудияти дараҷаи баланди ҳатари кандидози инвазивии шушҳо гузаронидани томографияи компютери думарҳилагӣ ва рентгенографияи рақамии шушҳо (дар моҳи яқум ва моҳҳои минбаъда) мувофиқи мақсад аст.
2. Дар фаъолияти амалии табибон гузаронидани таҳлили микотикии самаранокии препаратҳои антимикотикӣ, бо ёрии тест система ба занбурӯғҳои хамиртурушӣ ва мағорӣ зарур аст.
3. Табобат бо препаратҳои зиддизанбурӯғӣ бояд на камтар аз 3 ҳафта давом кунад ва минбаъд назорати кишти бактериологӣ гузаронида шавад, зеро натиҷаи таҳқиқот аз рушди занбурӯғҳо дар назорат гувоҳӣ медиҳанд. Барои гузаронидани табobati самараноки кандидози шушҳо дар марҳалаи муосир истифода намудани препаратҳои гурӯҳи триазол (вориконазол, микогал, микосист) таҳти назорати микологии кишти бактериологии балғам, ҳамчунин иммуномодуляторҳо ҳангоми кам шудани нишондодҳои ҷавоби иммунӣ мувофиқи мақсад ба ҳисоб меравад.
4. Дар ҳамаи беморони гирифтори астмаи бронхиалӣ (махсусан дар ҳормонвобастаҳо), пневмонияи музмин, бо синдроми инсидоди бронхҳо гузаронидани таҳлили ҳамасолаи бактериологӣ ва микотикии балғам ва муайян кардани сарбории антигени микотикӣ ба антигенҳои занбурӯғӣ оид ба вучуди сенсibiliзатсияи микотикӣ зарур аст.
5. Дар тактикаи мураккаби беморони гирифтори кандидози шушҳо таҳқиқоти аз ҷиҳати патогенетикӣ асоснок таҳқиқоти ҷавоби иммунӣ бо муайян кардани IgE, нейтрофилҳо, Т-лимфоситҳо ва таркиби субпопулятсионии онҳо ба ҳисоб меравад.
6. Дар сурати вучуд доштани флораи ҳамроҳшудаи бактериалӣ дар заминаи флораи занбурӯғӣ, ба беморон таҳқиқоти манзараи бактериологии балғам ва таъйин кардани табobati зиддибактериалӣ, бо назардошти муайян кардани ҳассосият бо усули диско-диффузионӣ тавсия карда мешавад.
7. Барои шахсони тақрибан солим ва бемороне, ки дар шароити кориашон ё зисташон тригерҳои рушди занбурӯғҳо мавҷуданд, гузаронидани чорабиниҳои махсуси элиминатсионӣ зарур аст.

### **Феҳристи интишороти довталаби дарёфти дараҷаи илмӣ Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда:**

- [1–М] Зоидбоева Н.З. Манзараи бактериологии микрофлораи шушҳо дар беморони дорои пневмонияи музмини номахсус/ Н.З. Зоидбоева, З.М. Зоидбоев, Ш.Ф. Одинаев// Авҷи Зухал- Душанбе.- 2019.-№4.-С.67-71.
- [2–М] Зоидбоева Н.З. Иммунологическая характеристика пациентов с микотическим поражением лёгких/ Н.З. Зоидбоева, Ш.Ф. Одинаев, Ф.И. Одинаев, Н.А. Садуллаева// Здравоохранения Таджикистана.- Душанбе.- 2019.- №4.-С. 27-34.
- [3–М] Зоидбоева Н.З. Летальный случай пациентки с кандидозом легких/Н.З. Зоидбоева, Ш.Ф. Одинаев, Н.С. Мирзокаримова, Х.Б. Каюмов // Вестник

Академии медицинских наук Таджикистана. – Душанбе.- 2020. - №3 (Т X).- С.307-312.

### **Мақола ва фишурдаҳои дар маҷмӯаҳои конференсияҳо нашршуда:**

[4–М] Зоидбоева Н.З. Микрофлора бронхов и лёгких у пациентов с острой пневмонией/ Н.З. Зоидбоева, Х.Б. Каюмов, Ш.Ф. Одинаев// Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – Душанбе.- 2018. - №4. – С.43-45.

[5–М] Зоидбоева Н.З. Бактериологический состав мокроты у пациентов с хронической пневмонией /Н.З. Зоидбоева, Ш.Ф. Одинаев, З.Б. Бобоходжаева//Материалы 66-й годичной науч.-практ. конф. ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Роль и место инновационных технологий в современной медицине», посвященной «Году развития туризма и народных ремесел».- Душанбе.- 2018. – С.524-525.

[6–М] Зоидбоева Н.З. Микрофлора легких пациентов с хроническим легочным сердцем/ Н.З. Зоидбоева, Ш.Ф. Одинаев // Тезисы VII Евразийского Конгресса кардиологов. – Ташкент.- 2019.- С.372-373.

[7–М] Зоидбоева Н.З. Паразитологическая обусловленность бронхолегочной патологии/ Н.З. Зоидбоева, Н.А. Садуллаева, Ш.Ф. Одинаев // Материалы Конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе.- 2019. – С.183.

[8–М] Зоидбоева Н.З. Микрофлора пациентов с хроническими заболеваниями лёгких/ Н.З. Зоидбоева, Н.А. Садуллаева, Ш.Ф. Одинаев //Материалы Конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе.- 2019. – С.184.

[9–М] Зоидбоева Н.З. Микробный пейзаж мокроты пациентов с хроническими заболеваниями лёгких/ Н.З. Зоидбоева, Н.А. Садуллаева //Материалы XIV международной науч.-практ. конф. молодых ученых ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел». – Душанбе.- 2019. – С.85.

[10–М] Зоидбоева Н.З. Оппортунистические инфекции в этиологии бронхолегочных заболеваний /Н.З. Зоидбоева, Н.А. Садуллаева, Ш.Ф. Одинаев // Материалы XIV международной науч.-практ. конф. молодых ученых ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел». – Душанбе.- 2019. – С.41.

[11–М] Зоидбоева Н.З. Микологический пейзаж мокроты при кандидозе легких/ Ш.Ф.Одинаев, Н.З.Зоидбоева, Н.А.Садуллаева// Материалы международной науч.-практ. конф. (67-й годичной), посвященной 80-летию ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино- Душанбе.- 2019.- С. 162-164.

[12–М] Зоидбоева Н.З. Особенности флоры легких у пациентов с хронической неспецифической пневмонией /Н.З.Зоидбоева, Ш.Ф.Одинаев,

З.Б.Бобоходжаева, П.Х.Мехмонов // Материалы международной науч.-практ. конф. (67-й годичной), посвященной 80-летию ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино- Душанбе.- 2019.- С. 69-70.

[13–М] Зоидбоева Н.З. Триггерҳои афзоиши сирояти микотики дар пацсиентҳои гирифтори астмаи бронхиалӣ /Х.Б.Қаюмов, Ш.Ф.Одинаев, С.С.Ҷалилов, Н.З. Зоидбоева // Авҷи Зухал.- Душанбе.- 2018.-№1.- С.64-67.

## ФЕҲРИСТИ ИХТИСОРАҲО

АБ	астмаи бронхиалӣ
БКД	басомади кашишхӯрии дил
БМ	бронхити музмин
БМИШ	бемории музмини инсидодии шушҳо
БН	басомади нафаскашӣ
ВДШ	вентилятсияи дақиқагии шушҳо (%)
ҲБ	ҳаҷми боқимонда
ҲДГХ	ҳаҷми дақиқагии гардиши хун (мл/дақ.)
ҲДН	ҳаҷми дақиқагии нафаскашӣ (%)
ҲН	ҳаҷми нафаскашӣ
ҲҲ	ҳаҷми босуръати ҳаётии шушҳо
ҲҲШ	ҳаҷми ҳаётии шушҳо
ПТМнф	пневмотахометрия (қувваи нафаскашӣ)
ПТМнфб	пневмотахометрия (қувваи нафасбарорӣ)
ФБШ	функсияи берунии шуш
ФФН	фаъолнокии фагоситарии нейтрофилҳо
ҲБН1	ҳаҷми босуръати нафасбарорӣ1
ШТ	шохиси Тиффно
Ig	иммуноглобулинҳо

## АННОТАЦИЯ

**Зоидбоева Нуринисо Зухуруловна**

**Современные аспекты грибкового поражения лёгких: ранняя диагностика, лечение, профилактика**

**Ключевые слова:** кандидоз лёгких, микотическое поражение, грибковая флора.

**Цель исследования.** Изучить микологический пейзаж мокроты, варианты клинического течения и разработать алгоритм ранней диагностики и лечения грибкового поражения лёгких.

**Методы исследования и использованная аппаратура.** Проведено обследование и лечение 140 пациентов с патологией органов дыхания. Среди обследованных были пациенты с хроническими заболеваниями лёгких на фоне кандидоза лёгких, а также с острыми воспалительными и затяжными формами бронхолёгочной патологии. Из специальных методов исследования применены данные компьютерной томограммы, а также микологического анализа мокроты с выделением гриба в титре более  $10^3$ , а также иммунологические исследования. Проведены комплексные бактериологические сравнительные исследования при применении различных групп антимикотических препаратов. Иммунологические исследования проведены с целью повышения собственного иммунитета и повышения эффективности основного лечения.

**Полученные результаты и их новизна.** Результаты исследований позволили установить основную этиологическую структуру грибковых пневмоний у взрослого населения республики на современном этапе, оценить особенности и варианты клинического течения кандидоза лёгких, обособленного различными видами грибов. Проведена оценка роли и удельный вес различных видов грибов и бактериальной микрофлоры в формировании кандидоза лёгких. Проведен глубокий анализ клинико-лабораторных симптомов грибковых пневмоний, изучены основные иммунологические нарушения и триггеры, характерные для грибковой инвазии лёгких. Показана взаимосвязь вида сенсibilизации (микогенная или в сочетании с бактериальной) с характером течения заболевания и состоянием иммунной системы. Установлено, что бактериальная сенсibilизация сопровождается воспалением бронхов и лёгких в тех случаях, когда уже присутствует микогенная сенсibilизация. Со стороны гуморального звена иммунной системы у больных при микогенной сенсibilизации выявлена выраженная гиперчувствительность (повышение показателя общего IgE сыворотки крови в пять раз). Достоверно установлено угнетение клеточного звена иммунитета в виде снижения содержания Т-лимфоцитов в периферической крови.

**Рекомендации по использованию.** Апробирован и внедрен в практическую деятельность оптимальный лечебно-диагностический алгоритм при сопутствующей бронхолёгочной патологии. Подтверждено, что взаимоотношение организма с микотической инфекцией, и специфическими бактериями определяются как носительство, инвазия и/или аллергия и диктуют необходимость дифференцированного подхода к лечению, поскольку во многом определяют клиническую картину, течение и период ремиссии заболевания. Определен порядок действий практического врача в виде алгоритма ведения больных, изучаемых нозологических групп. Представлена клинико-микологическая структура грибковых возбудителей, что позволит врачам-микологам лучше ориентироваться в большом разнообразии инфектантов, наиболее часто встречающихся на территории Таджикистана. Для практического здравоохранения проведена оценка эффективности различных групп противогрибковых средств триазолового и имидазолового ряда. Предложена принципиальная схема обследования больных при подозрении на глубокие микозы, основанная на комплексном подходе к диагностике грибковых инфекций с учетом предрасполагающих факторов, клинических и патогенетических особенностей заболеваний и лабораторных методов исследования.

**Область применения.** Внутренние болезни, пульмонология

## АННОТАТСИЯИ

**ЗОИДБОЕВА НУРИНИСО ЗУХУРУЛОЕВНА  
ҶАНБАҲОИ МУОСИРИ ОСЕБҲОИ ЗАНБУРҶҒИИ ШУШҶО: ТАШҲИСИ БАРВАҚТ,  
ТАБОБАТ, ПЕШГИРӢ**

**Калимаҳои калидӣ:** кандидози шушҷо, осебҳои микотикӣ, флораи занбурӯғӣ.

**Мақсади таҳқиқот.** Омӯхтани манзараи микологии балғам, вариантҳои ҷараёни клиникӣ ва коркарди алгоритми ташҳис ва табобати барвақти осеби занбурӯғи шушҷо.

**Методҳои таҳқиқот ва таҷҳизоти истифодашуда.** Таҳқиқоти 140 бемори гирифтори бемориҳои роҳҳои нафаскашӣ гузаронида шуд. Дар байни таҳқиқшудагон беморони дорои шаклҳои музмин дар заминаи кандидози шушҷо, ҳамчунин дорои шаклҳои шадиди илтиҳобӣ ва тӯлкашидаи бемориҳои бронху шушҷо мавҷуд буданд. Аз усулҳои махсуси таҳқиқот маълумотҳои таҳқиқоти томограммаи компютерӣ, ҳамчунин таҳлили микологии балғам бо ҷудошавии занбурӯғ бо титри зиёда аз  $10^3$ , инчунин таҳқиқоти иммунологӣ мавриди истифода қарор дода шуданд. Таҳқиқоти муқоисавии комплекси бактериологӣ бо истифода аз гурӯҳҳои мухталифи доруҳои зиддимикотикӣ гузаронида шуд. Таҳқиқоти иммунологӣ бо мақсади баланд бардоштани самаранокии табобати асосӣ анҷом дода шуд.

**Натиҷаҳои бадастомада ва навоғии онҳо.** Натҷаҳои таҳқиқот имконият доданд, ки сохтори асосии этиологии пневмонияи занбурӯғӣ дар аҳолии калонсоли ҷумҳурӣ дар марҳалаи муосир муқаррар, хусусиятҳо ва вариантҳои ҷараёни клиникӣ кандидози шушҷо, ки дар асоси намудҳои гуногуни занбурӯғҳо пайдо шудаанд, баҳогузорӣ карда шаванд.

Баҳогузорӣ ба нақш ва вазни ҳолиси намудҳои гуногуни занбурӯғҳо ва микрофлораҳо дар ташаккули кандидози шушҷо иҷро карда шуд. Таҳлили амиқи клиникӣ-лаборатории симптомҳои пневмонияи занбурӯғӣ гузаронида, ихтилолҳо ва триггерҳои асосии иммунологии ҳоси инвазияи занбурӯғи шушҷо омӯхта шуд. Иртиботи мутақобилаи намудҳои сенсibiliзатсия (микогенӣ ё омехта бо бактериалӣ) бо хусусияти ҷараёни беморӣ ва ҳолати системаи иммунӣ нишон дода шудааст. Муқаррар карда шудааст, ки сенсibiliзатсияи бактериалиро илтиҳоби бронхҳо ва шушҷо дар он сурате ҳамроҳӣ мекунад, ки аллакай сенсibiliзатсияи микогенӣ вучуд дорад. Дар самти звенои гуморалии системаи иммунӣ дар беморон ҳангоми сенсibiliзатсияи микогенӣ гиперҳассосияти назаррас (баланд шудани нишондиҳандаи IgE –и умумии зардоби хун то 6 маротиба) муайян карда шуд.

**Тавсияҳо оид ба истифода:** Алгоритми оптималии табобатӣ –ташҳисӣ ҳангоми мавҷуд будани бемории ҳамроҳшудаи бронху шушҷо тайид ва дар фаъолияти амалӣ татбиқ шуд. Тасдиқ карда шуд, ки иртиботи мутақобилаи организм бо сирояти микотикӣ ва бактерияҳои махсус ҳамчун ҳомилӣ, инвазия ё аллергия муайян карда мешаванд ва зарурати муносибати тафриқавӣ ба табобатро талаб мекунанд, зеро аз бисёр ҷиҳатҳо онҳо манзараи клиникиро муайян месозанд. Тартиби кори табиби амалӣ дар шакли алгоритми мувофиқати беморони гурӯҳҳои нозологии омӯхташаванда муайян карда шуд. Сохтори клиникӣ-микологии барангезандаҳои микологӣ пешниҳод карда шуд, ин барои табибон-микологҳо имкон фароҳам овард, ки рангорангии инфектаҳои дар ҳудуди Ҷумҳурии Тоҷикистон бештар дучоршавандаро беҳтар дарк кунанд. Барои нигоҳдории тандурустии амалӣ баҳогузориҳои самаранокии гурӯҳҳои гуногуни воситаҳои зиддизанбурӯғи қатори триазоловӣ ва имидазоловӣ гузаронида шуд. Нақшаи (схемаи) принципалии таҳқиқоти беморон ҳангоми гумонбар шудан аз микозҳои амиқ, ки дар асоси муносибати комплексӣ доштан ба ташҳиси сироятҳои занбурӯғӣ бо назардошти омилҳои моил, хусусиятҳои клиникӣ ва патогенетикии беморӣ ва усулҳои лаборатории таҳқиқот бунёд шудааст, пешниҳод карда шуд.

**Соҳаи иситифода.** Бемориҳои дарунӣ, пулмонология

## ANNOTATION

ZOIDBOEVA NURINISO ZUHURULOEVNA

MODERN ASPECTS OF FUNGAL LUNG DAMAGE: EARLY DIAGNOSIS, TREATMENT,  
PREVENTION

**Keywords:** pulmonary candidiasis, mycotic lesion, fungal flora.

**The purpose of the study.** To study the mycological landscape of sputum, clinical course options and develop an algorithm for the early diagnosis and treatment of fungal lung damage.

**Research methods and used equipment.** 140 patients with respiratory pathology were examined and treated. Among those examined were patients with chronic lung diseases against the background of candidiasis of the lungs, as well as with acute inflammatory and protracted forms of bronchopulmonary pathology. From **special research methods, data** from a computer tomogram, as well as mycological analysis of sputum with the release of a fungus in the titer of more than  $10^3$ , as well as immunological studies, **were used**. Complex bacteriological comparative studies were carried out using various groups of antimicrobial preparations. Immunological studies were carried out with the aim of increasing own immunity and improving the effectiveness of the main treatment.

**The results obtained and their novelty.** The results of the studies made it possible to establish the main etiological structure of fungal pneumonia in the adult population of the republic at the present stage, to evaluate the features and variants of the clinical course of pulmonary candidiasis, isolated by various types of fungi. An assessment of the role and specific gravity of various types of fungi and bacterial microflora in the formation of lung candidiasis was carried out. A deep analysis of clinical and laboratory symptoms of fungal pneumonia was carried out, the main immunological disorders and triggers characteristic of fungal invasion of the lungs were studied.

The relationship of the type of sensitization (mycogenic or in combination with bacterial) with the nature of the disease course and the state of the immune system is shown. It has been established that bacterial sensitization accompanies inflammation of the bronchi and lungs in cases where mycogenic sensitization is already present. From the side of the humoral link of the immune system in patients with mycogenic sensitization, pronounced hypersensitivity was revealed (an increase in the total serum IgE to five times). Inhibition of the cell link of immunity in the form of reduction of T-lymphocytes content in peripheral blood is reliably established.

**Usage Guidelines.** The optimal therapeutic and diagnostic algorithm in concomitant bronchopulmonary pathology has been tested and introduced into practical activity. It is confirmed that the relationship of the body with mycotic infection, and specific bacteria is defined as carrier, invasion and/or allergy and dictates the need for a differentiated approach to treatment, since they largely determine the clinical picture, course and period of remission of the disease. The order of actions of a practical doctor in the form of an algorithm for the management of patients studied by nosological groups is determined. The clinical-mycological structure of fungal pathogens is presented, which will allow mycologists to better focus on a large variety of infectants most often found in Tajikistan. For practical health care, the effectiveness of various groups of antifungal agents of the triazole and imidazole series was evaluated. A basic scheme of examination of patients in case of suspected deep mycoses is proposed, based on a comprehensive approach to diagnosis of fungal infections taking into account predisposing factors, clinical and pathogenetic features of diseases and laboratory methods of investigation.

**Field of use.** Internal diseases, pulmonology