

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

НУРАЛИЕВ ФАРИД НЕККАДАМОВИЧ

**УРОГЕНИТАЛ КАНДИДОЗНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК
ТАВСИФИ ҲАМДА КАСАЛЛИК ЯКУНИ ИСТИҚБОЛИНИ
БЕЛГИЛОВЧИ МЕЗОНЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.36 - Аллергология ва иммунология;

14.00.11 - Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Content so dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Нуралиев Фарид Неккадамович

Урогенитал кандидознинг клиник-иммунологик тавсифи ҳамда касаллик якуни истиқболни белгиловчи мезонларни ишлаб чиқиш 3

Нуралиев Фарид Неккадамович

Клинико-иммунологическая характеристика урогенитального кандидоза и разработка прогностических критериев исхода заболевания 23

Nuraliev Farid Nekkadamovich

Clinical and immunological characteristics of urogenital candidiasis and development of prognostic criteria for the outcome of the disease .. 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 47

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

НУРАЛИЕВ ФАРИД НЕККАДАМОВИЧ

**УРОГЕНИТАЛ КАНДИДОЗНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК
ТАВСИФИ ҲАМДА КАСАЛЛИК ЯКУНИ ИСТИҚБОЛИНИ
БЕЛГИЛОВЧИ МЕЗОНЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.36 - Аллергология ва иммунология;

14.00.11 - Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.3.PhD/Tib1174 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифада (www.tipme.uz) ва «ZiyoNet» ахборот таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар

Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна
биология фанлари доктори, профессор

Вайсов Искандар Адхамжонович
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар

Азизов Баходир Садикович
тиббиёт фанлари доктори

Полевщиков Александр Витальевич
биология фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Етакчи ташкилот

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2023 йил «21» сентябр куни соат 14:30 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий шоҳ кўчаси, 1-уй. Тел/факс: (+99865) 223-00-50) e-mail: buhmi@mail.ru

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин 06 рақам билан рўйхатга олинган (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий шоҳ кўчаси 1-уй. Тел/факс: (+99865) 223-00-50)

Диссертация автореферати 2023 йил «7» сентябр тарқатилди.

2023 йил «7» сентябр даги 10 рақамли реестр баённомаси.



А.Ш. Иноятлов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н.Н. Казакова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD), доцент

Б.З. Хамдамов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. *Candida spp* одам танасининг турли биотоплари, шу жумладан таносил тизими трактининг меъерий микрофлорасида учрайди, аёлларда 75% ҳолатда қайд қилинади ва жинсий йўл билан юқадиган инфекция саналмайди, бироқ иммун тизими ёки гормонал ҳолатдаги ўзгаришларда намоён бўлади. Уларнинг миқдори кўпайиши патологик жараён - урогенитал кандидознинг ривожланишига олиб келади. «... Кандида инфекцияси бемордан соғлом одамга юкмайди, аммо бу инфекциянинг пайдо бўлиши жиддий тиббий ва иқтисодий оқибатларга олиб келади»¹ аниқланган. Бундан ташқари, эрта ташҳис қўйиш, даволаш ва касаллик натижаси истиқболлини белгилаш, шунингдек, текширилувчилар иммун статусини аниқлашда қийинчиликлар мавжуд. Шу сабабдан, юқорида келтирилган муоммоларни ҳал қилиш долзарб ва эътибор қаратилиши зарур масала бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда этиологик агентлари ачитқисимон замбуруғлар авлодига мансуб *Candida* ва кандида ташувчилар бўлган ҳолатларда организмдаги турли хил патологияларни ўрганиш бўйича кўплаб тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ушбу патологиялар, шу жумладан урогенитал кандидознинг патогенетик механизмлари, этиологияси, микологик диагностикаси, даволаш ва рецидивларнинг олдини олиш билан боғлиқ муаммолар кўриб чиқилган. Гарчи мавжуд усуллар билан аниқлаш самарадорлиги ҳар йили пасайиб бораётган бўлса ҳам сўнгги ўн йилликларда деярли янги диагностика усуллари таклиф қилинмаган. Хорижий тадқиқотчиларнинг фикрига кўра, катта ёшдаги аҳоли популяциясида урогенитал кандидоз билан касалланишнинг пасайиш даражаси кўп нарсани талаб қилмайди, шунга қарамай, касалликнинг якуни учун прогностик мезонлар, шунингдек, иммунодиагностиканинг самарали усуллари ва касалликлар олдини олиш усуллари ҳали ишлаб чиқилмаган. Урогенитал кандидознинг клиник-иммунологик, тиббий ва ижтимоий жиҳатлари бўйича жинс ва ёш хусусиятлари, ушбу беморларнинг иммун ва цитокин статуси ҳолати, *Candida spp* нинг бошқа патоген ва шартли-патоген микроорганизмлар билан ассоциациясининг хусусиятлари бўйича ягона фикр мавжуд эмас.

Мамлакатимизда аҳолига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш, аҳолининг, хусусан фертил ёшдаги аёлларнинг замбуруғли инфекциялар, шу жумладан кандидозлар билан касалланиш даражасини аниқлаш, тегишли ташҳис қўйиш, даволаш ва ушбу патологиянинг натижаси прогнозини таъминлаш бўйича катта ҳажмдаги ишлар олиб борилмоқда. Шу муносабат билан, 2022-2026 йилларда мамлакат ривожланиши стратегиясининг 7 та устувор йўналишининг 56-мақсад, 4-қисмида «... аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш, тиббиёт ходимларининг салоҳиятини ошириш ва 2022-2023 йилларда соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш дастурини тадбиқ

¹Юлдашев А.Ю., Юлдашев М.А., Нугманова У.Т., Салиоҳунова Х.О., Махмудова З.Т. Лечение кандидоза у детей раннего возраста // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2020. - №1. – С.179-182.

этишга қаратилган чора-тадбирлар мажмуини амалга ошириш ...»² бўйича қатор вазифалар белгиланган. Шунга асосланиб, урогенитал кандидознинг клиник-иммунологик жиҳатларини қиёсий ўрганиш, инфекциянинг қайталанишини камайтиришга янги ёндашув ишлаб чиқиш, диагностика учун иммунологик мезонлар ва ушбу нозологик бирлик натижаларини прогноз қилиш долзарб ҳисобланади.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий-профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилган.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Микробиология ва микология соҳасидаги мутахассислар *Candida spp* ни одам организмида яшайдиган ва унга экзоген таъсирлар натижасида фаоллашиб, патогенлик хусусиятини намоён қиладиган шартли-патоген микроорганизмлар (ШПМ) деб қарашган (Петрова Т.Л., 2014; Workowski K., Berman S., 2010).

Candida spp 30-50% соғлом одамларнинг балғами, нажаси, сийдиги экиб ундирилганда, шиллик пардалардан суртма олинганда учрайди. Охирги йиллар маълумотларига қараганда, одам оғиз бўшлиғи шиллик қаватида унинг миқдори сўнгги йилларда 46-52% гача ошган. Ҳомиладор бўлмаган аёлларнинг қин шиллик қаватида учраш даражаси 11-13% га етган, аммо ҳомиладорликнинг охирги триместрида 29% дан 86% гача кескин кўпайган. Одам нажасида *Candida spp* чақарилишининг частотаси 80% гача, соғлом терида эса 9% га етган, шуниси эътиборлики, кандидознинг касаллик сифатида мавсумийлиги қайд этилмаган (Нуралиев Н.А. ва ҳаммуал., 2010; Pružinec P. et al., 2018).

Кандидозларнинг ривожланишига олиб келадиган асосий омиллар қандли диабет, организмнинг умумий холсизлиги, иммунодепрессантлар

²«2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон Фармони

истеъмоли, венани ва сийдик пуфагини катетерлаш, кортикостероидлардан фойдаланиш, меъерий микрофлора таркибини ўзгартирадиган антимикроб воситалар қабул қилиш, вена ичига наркотик моддалар юбориш саналади (Беликова З.Ф. ва ҳаммуал., 2014; Donders G.G.G. et al., 2017). Аммо *Candida* инфекцияси, шу жумладан урогенитал кандидозлар шаклланиши учун хавф омиллари аниқ белгиланмаган.

Candida spp нинг бошқа микроорганизмлар келтириб чиқарадиган юқумли касалликлар пайдо бўлиши ва кечишига таъсири куйидагилар билан тавсифланади: замбуруғлар ва асосий юқумли агентнинг синергик таъсири, асосий касаллик шикастланиш интенсивлиги ошиши; микотик сезувчанлик, аллергия жараёнлар, иммуногенез жараёнларининг тормозланиши, антитело ишлаб чиқаришнинг тўхташи, организмнинг махсус бўлмаган резистентлик даражасини пасайтириш; бактериал инфекциялар патогенларини йўқ қилиш вақтини ошириш ва сурункали бактериал ташувчанликнинг шаклланиши; *Candida spp* иштирокида патогеннинг вирулентлигини ошириш; замбуруғларнинг антибиотикларга чидамлилигига таъсирининг генетик механизмлари - рекомбинация, селекция ва мутация (Малова И.О., Кузнецова Ю.А., 2015).

Исботланишича, қин кандидози тарқалиши турли ёш гуруҳларида турлича. Ҳайз кўриш бошланишидан олдин касаллик жуда кам учрайди, 18-20 ёшлиларда тарқалиш кескин ошади, аммо унинг чўққиси кейинги 20 йилга тўғри келади. Менопаузадан кейин қин кандидози одатда кам, лекин эстроген препаратларини қабул қиладиган аёлларда кўп учрайди (Федотов В.П., 2012; Дьяков Л.М., 2018).

Аёлларда кандидоз белгилари - кечқурун, совуқ қотганда, ҳайздан олдин ёки кейин гигиена қоидаларига ўз вақтида амал қилмаслик, жинсий аъзолар шиллик пардалари қизариши ва шишиши; ачишиш ва қичишиш, нордон ҳидга эга бўлган творогсимон кўп миқдорда оқ ажралма; сийдик ажратишда оғриқ ва ачишиш; жинсий алоқа пайтида ноқулайлик (Желтикова Т.М., 2017; Khan D., Ansar A.S., 2016). Эркакларда кандидоз белгилари куйидагилар бўлиб ҳисобланади - жинсий олатнинг бошча соҳасида қизариш, қичишиш ва оғриқ; жинсий олат шишиши; унинг бошчасида оқ творогсимон караш; сийдик ажратишда оғриқ; жинсий алоқа пайтида оғриқ (Рахматулина М.Р., Цой Е.Г., 2017).

Кандидоз клиник-микологик ташҳиси анамнез, клиник симптомлар, микологик текширишлар билан тасдиқлаш орқали верификация қилинади. Ушбу патологиянинг диагностик қиймати ўрганилаётган беморнинг турли биологик материаллардан экмада ундиришда катта аҳамиятга эга (МКБ-10; Беликова З.Ф. ва ҳаммуал., 2014).

Кандидозни даволашда турли анъанавий даво усуллари комплексига иммуномодуляторлар қўлланилиши билан амалга оширилади, шунингдек, антимикотик даво ҳам тавсия этилади. Шиллик пардалар шикастланганда (оғиз, қин кандидози) замонавий антимикотик дориларни ўз ичига олган маҳаллий суспензия қўлланилади (Арифов С.С., 2013; Дикке Г.Б., 2019). Қин кандидозини олдини олиш бўйича бир қатор тавсиялар мавжуд: вазни

меъёрлаштириш; пахта матоли ички кийимдан фойдаланиш; тасодифий жинсий алоқада бўлмаслик; антибиотиклардан асоссиз фойдаланишни истисно қилиш; эндокрин фон бузилишлар, иккиламчи иммунодефицит аниқланган беморларни кузатиш (Иванова И.И. ва ҳаммуал., 2012; Шульженко А.Е., 2016; Venugopal S. et al., 2017).

Юқоридагиларни эътиборга олган ҳолда ушбу мавзу бўйича илмий-тадқиқот ишларини бажариш ўз долзарблиги ва заруратини йўқотгани йўқ ва унинг бажарилиши назарий ва амалий тиббиёт учун аҳамиятлидир.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ (05.2022.PhD.171) «COVID-19 дан кейинги даврда Бухоро минтақаси аҳолисининг соғлигига таъсир қилувчи патологик ҳолатларни эрта аниқлаш, ташҳислаш, даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш (2022-2026 йй.)» мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади аёлларда урогенитал кандидознинг клиник-иммунологик хусусиятларини аниқлаш, баҳолаш ва касалликнинг якуни истиқболини белгиловчи иммунологик прогностик мезонларни ишлаб чиқишдан иборат бўлган.

Тадқиқотнинг вазифалари:

урогенитал кандидознинг ривожланишида этиологик агент учрашидан катъий назар (монокультура ёки ассоциацияда) клиник симптомлар аниқланиш даражасини аниқлаш ва баҳолаш;

урогенитал кандидозли аёллар иммун ва цитокин статусини аниқлаш ва уларнинг этиологик агентнинг массивлиги билан боғлиқлигини аниқлаш ҳамда баҳолаш;

иммун-цитокин параметрлар ва урогенитал кандидозли аёлларнинг клиник ҳолати ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш;

аёлларда урогенитал кандидознинг якуни истиқболини белгиловчи прогностик клиник-микологик ва иммунологик мезонларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Бухоро ва Хоразм вилоятларида доимий истиқомат қиладиган урогенитал кандидоз билан касалланган 135 нафар 19-59 ёшли аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қон, қон зардоби, қиндан биологик материал олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, инструментал, иммунологик, микологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ҳақиқий урогенитал кандидознинг (қинда *Candida spp* $>10^4$ ҚХҚБ/мл ва *Lactobacillus spp* $>10^8$ ҚХҚБ/мл) ҳақиқий урогенитал кандидоз ва кин дисбиози (*Candida spp* $>10^9$ ҚХҚБ/мл, *Lactobacillus spp* $<10^4$ ҚХҚБ/мл, патоген ва ШПМ $>10^9$ ҚХҚБ/мл миқдорда аниқланиши) билан биргаликда кечишига нисбатан 2,46 мартага кам учраши исботланган;

урогенитал кандидоз ташҳисланган аёллар қон зардобида IgE концентрацияси назорат гуруҳидан 6,33-6,85 мартага, прокальцитонин

миқдори 4,57-5,14 мартага ишонарли кўпайиши илк бор исботланган, бу *Candida spp* нинг кўзгатувчи сифатида учраши, узоқ муддатли персистенцияси, давомли элиминацияси билан боғлиқлиги аниқланган;

урогенитал кандидозда IL-4 бўйича гуруҳлараро тафовут 2,31-2,62, TNF- α бўйича 9,52-13,01 мартани ташкил этиши, илк бор цитокинлар параметри бўйича беморлар гуруҳлари орасида фарқ бўлиши аниқланган;

Candida spp $>10^4$ ҚХҚБ/мл, патоген ва ШПМ билан ассоциацияда $>10^9$ ҚХҚБ/мл аниқланиши, *Lactobacillus spp* $<10^4$ ҚХҚБ/мл униши, қон зардобидида IgG, IgE, прокальцитонин, IL-4 ва TNF- α ишонарли ошиши аниқланиши урогенитал кандидозлар асоратланиши, рецидивланувчи кўринишга ўтиши истикболини белгиловчи прогностик клиник-микологик ва иммунологик мезонлар сифатида тавсия этилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

урогенитал кандидозда қинда қичишиш ва ачишиш, ажралмалар бўлиши каби беморлар шикоятлари, қиндан кўп миқдорда оқиш ажралмалар аниқланиши каби симптом ва микологик усулда кўп миқдорда ($>10^4$ ҚХҚБ/мл) *Candida spp* униши, ушбу патология аниқланишининг асосий клиник-микологик белгилари эканлиги кўрсатиб берилган;

урогенитал кандидозни эрта ташхислаш, касаллик кечиши оғирлиги ва рецидивланувчи кўринишини аниқлаш мақсадида *Candida spp* ни нафақат монокультура, балки ассоциация кўринишида, шунингдек миқдорий ҳам аниқлаш зарурлиги, шунда кўзгатувчи нафақат сифатий, балки миқдорий жиҳатдан ҳам идентификация қилиниши кераклиги аниқланган;

урогенитал кандидозлар асоратланиши, рецидивланувчи кўринишга ўтиши истикболини белгиловчи прогностик клиник-микологик ва иммунологик мезонлар беморни эрта ташхислаш, асоратланишини олдини олиш, яқин ва ўрта муддатли истикболини белгилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қўлланилган замонавий бир бирини тўлдирувчи клиник, инструментал, иммунологик, микологик ва статистик усуллар билан тасдиқланган ҳамда бирламчи материаллар ҳажми, сони етарли даражада бўлиши, таҳлилий ва прогностик кўрсаткичлар такомиллашгани, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишланганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг ҳалқаро ҳамда маҳаллий илмий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ҳақиқий урогенитал кандидознинг унинг қин дисбиози билан биргаликда кечишига нисбатан 2,46 мартага кам учраши исботланганлиги, шу патология ташхисланган аёллар қон зардобидида IgE концентрацияси соғлом аёлларга нисбатан 6,33-6,85 мартага, прокальцитонин 4,57-5,14 мартага ишонарли кўпайганлиги, бу ҳолат *Candida spp* кўзгатувчи бўлиши, узоқ муддатли персистенцияси, давомли элиминацияси билан боғлиқлиги аниқланганлиги, IL-4 бўйича гуруҳлараро тафовут 2,31-2,62 марта, TNF- α бўйича 9,52-13,01 мартани ташкил этиши

аниқланганлиги, *Candida spp* $>10^4$ ҚХҚБ/мл, ассоциацияда $>10^9$ ҚХҚБ/мл, *Lactobacillus spp* $<10^4$ ҚХҚБ/мл, қон зардобида IgG, IgE, прокальцитонин, IL-4 ва TNF- α кескин ошиши аниқланиши шу касаллик асоратланиши, рецидивланувчи кўринишга ўтиши истиқболлини белгиловчи клиник-микологик ва иммунологик мезонлар сифатида тавсия этилганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти урогенитал кандидозда қинда қичишиш, ачишиш, ажралмалар, кўп миқдорда оқиш ажралмалар аниқланиши, $>10^4$ ҚХҚБ/мл миқдорда *Candida spp* униши кўрсатиб берилганлиги, ушбу патология эрта ташҳисини қўйиш касаллик кечиши оғирлиги ва рецидивланишини аниқлаш мақсадида *Candida spp* нафақат монокультура, ассоциация кўринишида, балки миқдорий ҳам аниқлаш зарурлиги, тавсия этилган ушбу мезонларнинг касаллик эрта ташҳиси, яқин ва ўрта муддатли истиқболлини белгилаш учун хизмат қилганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Урогенитал кандидоз клиник-иммунологик тавсифи ҳамда касаллик якуни истиқболлини белгиловчи мезонларни ишлаб чиқиш бўйича олинган натижалар асосида:

урогенитал кандидозли беморларни даволашнинг клиник-микологик самарадорлигини аниқлаш имконини берувчи «Урогенитал кандидозли беморларни даволашнинг клиник-микологик самарадорлигини баҳолаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 23 ноябрдаги 8н-р/470-сон хулосаси). Ушбу услубий тавсиянома урогенитал кандидозли аёлларни ташҳислаш ва даволашнинг клиник-микологик самарадорлигини баҳолашга имкон берган;

урогенитал кандидознинг клиник-иммунологик хусусиятларини аниқлаш, баҳолаш ва касалликнинг якуни истиқболлини белгиловчи иммунологик прогностик мезонларни ишлаб чиқишга оид илмий тадқиқотлар натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Бухоро шаҳар туғруқ комплекси ва Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Хоразм вилоят ҳудудий филиали фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 7 августдаги 8н-з/279-сон хулосаси). Тадқиқот натижалари фертил ёшдаги аёлларда кечадиган урогенитал кандидозни микологик ташҳислаш, клиник-микологик хусусиятларини баҳолаш, эрта ташҳислашни йўлга қўйиш орқали улар даволаш самарадорлигини ошириш, иммунологик кўрсаткичларни аниқлаш орқали асоратланиш ва рецидивланишининг олдини олишга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқотнинг асосий натижалари жами 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия қилинган илмий нашрларда 5

та мақола, жумладан 2 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда эълон қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация иши кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 104 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, унинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, шу тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари устувор йўналишларига мослиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ҳамда амалий натижалари келтирилган, олинган илмий натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти кўрсатилган, тадқиқот натижаларининг амалий соғлиқни сақлашга жорий қилинганлиги, чоп этилган ишлар ва диссертация таркибий тузилиши бўйича маълумотлар баён этилган.

Диссертациянинг **«Урогенитал кандидознинг клиник ва иммунологик жиҳатларига замонавий қарашлар: адабиётлар шарҳи»** деб номланган биринчи бобида ушбу мавзу бўйича ватандош ва хорижий тадқиқотчиларнинг охириги йиллар илмий манбалари шарҳи келтирилган. Унда беморларда урогенитал кандидознинг учраш даражаси, этиологияси, патогенези ва клиникасининг ўзига хос хусусиятлари, урогенитал кандидозлар ташҳисоти, даволаш тамойиллари ва профилактикасининг замонавий ҳолати, ушбу патологиянинг иммунологик жиҳатлари ва патогенетик хусусиятларини ўрганиш асослари батафсил баён этилган.

Диссертациянинг **«Урогенитал кандидоз клиник-иммунологик тавсифини ўрганиш бўйича тадқиқот кўлами, материал ва усуллар»**, деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг асоси бўлган материал ва усуллар тавсифи ўрин олган.

Диссертация ишига асос бўлган, илмий-тадқиқот ишини бажариш жараёнида барча клиник, инструментал ва лаборатор тадқиқотлар қўйилган мақсад ва вазифалардан келиб чиқиб режалаштирилган, тадқиқот охиригача режадан четлашишга мажбур қиладиган ҳолатлар кузатилмаган. Барча тадқиқотлар тўрт босқичда олиб борилган. Барча клиник, клиник-инструментал тадқиқотлар Хоразм вилояти перинатал маркази ва Бухоро шаҳар туғруқ комплексида 2018-2021 йилларда амалга оширилган. Иммунологик тадқиқотлар ЎзР ФА Иммунология ва одам геномикаси институтида ўтказилган.

Тадқиқотларга урогенитал кандидоз ташҳиси қўйилган 19-59 ёшли 135 нафар аёллар жалб қилинган, уларнинг 73 нафари Хоразм, 62 нафари Бухоро вилоятида доимий истиқомат қилувчилар бўлган. Беморларга ташҳис клиник, клиник-инструментал, лаборатор усуллар ёрдамида *Suternational Static Hcal Classification of Diseases and Related Health Problems 10 th Revision Version for (2007)* бўйича верификация қилинган.

Тадқиқотларга жалб этилганларнинг кўпчилигини (52,60±4,30%) 19-29 ёшли аёллар ташкил этган бўлса, камчилигини 40-49 ёшли (9,63±2,54%) ва 50-59 ёшли (4,44±1,77%) аёллар ташкил этган. Барча аёлларнинг 89 нафари (65,93±4,07%) қишлоқда яшайдиганлар бўлса, 46 нафари (34,07±4,07%) шаҳарда истиқомат қиладиганлар бўлган. Беморларнинг асосий қисмида касаллик давомийлиги 1 ойдан 1 йилгача давом этган. Ўрганилаётган касалликнинг 12 ой ва ундан ортиқ давом этиши 38,52% ҳолатда учрагани эътиборли ҳолат, чунки бу касаллик рецидивланишга мойиллиги уни даволашнинг қийинлиги билан изоҳланган. Маълум бўлишича, касалликнинг узок давом этиши 19-29 ёшли ва 30-39 ёшли аёлларда бошқа ёш гуруҳларига нисбатан кўп учраши эътиборли бўлган.

Ўрганилган 135 нафар бемор аёлларда йўлдош касалликлар биттадан учтагача аниқланган, ҳар бир аёлга 2,16 тадан йўлдош касалликлар тўғри келган. Улар орасида етакчилик ошқозон-ичак тизими ва сийдик-таносил тизими касалликларида бўлган - мос равишда 92,60±2,25% ва 84,44±3,12%. Бошқа соматик касалликлар кам миқдорда учраши билан ажралиб турган - мос равишда 0,74±0,73% дан, 12,60±2,90% гача.

Бемор аёлларни уларнинг ижтимоий ҳолати бўйича тақсимлаш қуйидаги натижаларни берган: уй бекалари 52 нафар (38,52±4,19%); ишчилар ва фермер хўжалиги ишчилари 44 нафар (32,60±4,03%); хизматчилар 18 нафар (13,33±2,93%); вақтинча ишсизлар 16 нафар (11,85±2,78%); талабалар 5 нафар (3,70±2,62%).

Ўрганилган аёллар касаллик клиник-микробиологик жиҳатларини ҳисобга олган ҳолда учта гуруҳга ажратилган (Елинов Н.П., 2000):

1-гуруҳ (асосий гуруҳ) - *Candida spp* монокультура кўринишида учраган ($>1 \times 10^4$ КХҚБ/мл) ҳақиқий кандидоз кузатилган аёллар (n=39);

2-гуруҳ (таққослаш гуруҳи) - урогенитал кандидознинг қин дисбиози билан биргаликда келгандаги кўриниши кузатилган аёллар (n=96). Бунда *Candida spp* $>1 \times 10^4$ КХҚБ/мл ва патоген ва ШПМ лар $>1 \times 10^9$ КХҚБ/мл бўлган;

3-гуруҳ (назорат гуруҳи) - анамнезида урогенитал кандидоз кузатилмаган соғлом аёллар (n=15).

Урогенитал кандидоз кузатилган аёллар анъанавий даво комплекси қўлланилган ҳолда даволанган, ушбу комплекс давога қуйидагилар киритилган: антимикотик дори воситалари, жинсий йўллар санақияси. Кўрсатма бўлганда: иммуностимулятор, биостимулятор, витамин ва физиотерапевтик муолажалар.

Цитокинлар концентрациясини аниқлаш ИФА ёрдамида ўтказилган. Бунда «Цитокин» МЧЖ (СПб, РФ) ишлаб чиқарган тест-тизимлардан фойдаланилган. Улар ёрдамида IL-4, TNF- α , прокальцитониннинг қон зардобидаги концентрациялари аниқланган.

Комплементнинг С3 компоненти қон зардобидаги концентрацияси ИФА ёрдамида аниқланган (кўрсатма асосида). Бунда «Цитокин» МЧЖ (СПб, РФ) тест-тизимлардан фойдаланилган.

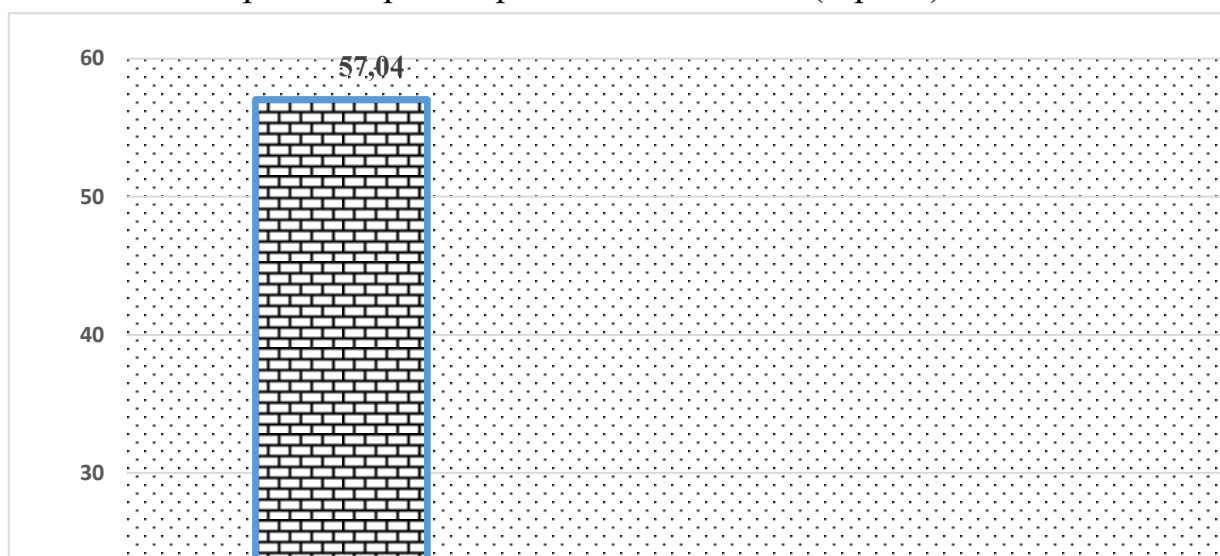
Қон зардобидаги IgA, IgM, IgG иммуноглобулинлари концентрацияси ИФА ёрдамида аниқланган (кўрсатма асосида). Бунда «Вектор Бест» МЧЖ (Новосибирск, РФ) тест-тизимларидан фойдаланилган.

Урогенитал кандидоз ташҳисини верификация қилиш учун касаллик этиологик агенти анъанавий микологик усуллар ёрдамида тасдиқланиши лозим. *Candida spp* идентификацияси уч босқичда олиб борилган: беморлардан биологик ашёни олиш, микроскопик текшириш, микологик текшириш - соф культура ажратиб олиш, авлоди, туригача идентификация (Нуралиев Н.А. ва ҳаммуал., 2006, Арифов С.С., 2013). Қўзғатувчиларни ундириш мақсадида «HiMedia» (Ҳиндистон) фирмаси озик муҳитларидан (Сабуро муҳити, СРМ-4) фойдаланилган.

Олинган материалларни статистик ишлаш анъанавий вариацион статистика усуллари ёрдамида амалга оширилган. Бунинг учун қуйидаги параметрларни ҳисоблаш амалга оширилган: ўртача арифметик катталиқ (М), ўртача арифметик катталиқ хатоси (m), фарқлар ишончилиги Фишер-Стьюдент мезони (Р) бўйича аниқланган, агар ишончилиқ даражаси $P < 0.05$ бўлса, кўрсаткичлар орасидаги фарқ ишончли, деб ҳисобланган. Статистик таҳлил «Pentium IV» процессори асосидаги персонал компьютерда тиббий-биологик тадқиқотлар учун дастурий таъминот тўпламидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилган. Тадқиқотларни ташкил этиш ва ўтказишда далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига қатъий амал қилинган.

Диссертациянинг «Урогенитал кандидоз ташҳисланган фертил ёшдаги аёллар клиник тавсифи, қўзғатувчилар турига мос ўзгаришлар таърифи» деб номланган учинчи бобида касаллик клиник тавсифи, қўзғатувчилар турига мос ўзгаришлар хусусиятлари ёритилган.

Аниқланишича, касаллик шаклланиши ва ривожланишининг хавф омиллари орасида бир нечта клиник аҳамиятга молик бўлганлари тадқиқот давомида аниқланган ҳамда ўрганилган аёллар контингентиде урогенитал кандидоз келтириб чиқариш даражаси аниқланган (1-расм).



1-расм. Аёлларда урогенитал кандидоз шаклланиши хавф омилларининг учраш даражаси, % (ЭТЎ - эндокрин тизим ўзгаришлари)

Касаллик шаклланиш омилларида етакчилик эндокрин тизим ўзгаришларида бўлиб, ($57,04 \pm 4,26\%$, $n=77$), кейинги ўринларда гиповитаминоз ва антибиотикларни узоқ вақт давомида назоратсиз ишлатиш (мос равишда $17,04 \pm 3,24\%$ дан, $n=23$) эндокрин тизим ўзгаришлариларига нисбатан ишонарли даражада ($P < 0,001$) кам аниқланиши билан ажралиб турган. Антистатикларни узоқ ишлатиш ва иккиламчи иммунодефицитлар кам миқдорда аниқланган - мос равишда 6 нафардан бемор аёлларда ($4,44 \pm 1,77\%$ дан). Эътиборли жойи шундаки, антистатикларни узоқ вақт давомида ишлатиш аниқланган 6 нафар аёлнинг 5 нафарида ($83,3\%$) *Non-albicans* касаллик сабабчиси бўлган, ушбу ҳолатларнинг барчасида рецидив аниқланмагани эътиборли бўлган.

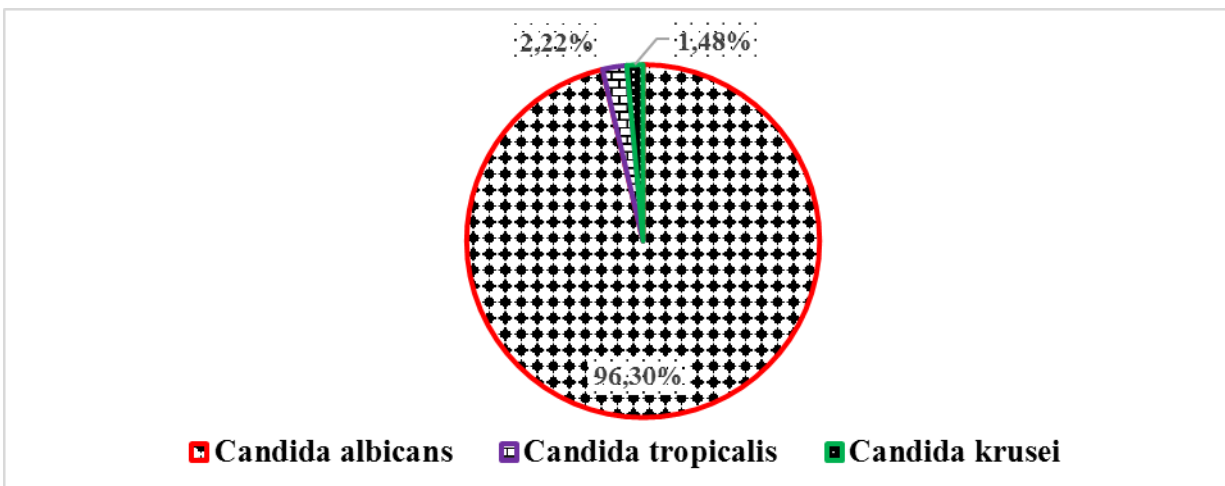
Иккиламчи иммунодефицитнинг касаллик шаклланишидаги ўрни кам бўлса ҳам ($4,44 \pm 1,77\%$, $n=6$), ушбу рақамлар ҳаққоний эмас, деган фикрга келинган, чунки иккиламчи иммунодефицитнинг чуқурлилик даражаси иммун тизимнинг ҳужайравий ҳамда гуморал бўғинларидаги етишмовчилик, бирламчи ва иккиламчи иммун жавобларнинг таъсир даражаси очиб берилмаганлиги шундай қарор қабул қилишга сабаб бўлган. Ушбу саволларга жавоб топиш, урогенитал кандидоз шаклланиши ва ривожланишида иммун тизимнинг тутган ўрнини аниқлаш мақсадида иммунологик тадқиқотлар ўтказилган, улар натижасининг таҳлили кейинги бобда келтирилган.

Умумий характерга эга кўплаб шикоятларларнинг бемор аёлларда учраш даражаси камлиги эътиборни тортган: қорин пастида оғриқлар, ҳолсизлик мос равишда $11,11 \pm 2,70\%$ ($n=15$) ва $8,15 \pm 2,35$ ($n=11$) ҳолатда учраган бўлса, бошқа ўрганилган шикоятлар $1,48 \pm 0,86\%$ дан $3,70 \pm 1,62\%$ ($n=5$) оралиғида учраган. Демак, урогенитал кандидоз ва ушбу шикоятлар пайдо бўлиши орасида боғлиқлик аниқланмаганлиги эътироф этилган.

Бундан ташқари урогенитал кандидоз учун характерли бўлган аёл жинсий тизими билан боғлиқ шикоятларидан қинда қичишиш ва ачишиш 133 нафар ($98,5 \pm 1,05\%$) бемор аёлларда аниқланган, худди шундай ҳолатни қиндан оқиш ажралмалар кузатилиши бўйича ҳам кўриш мумкин ($98,5 \pm 1,05\%$ $n=133$). Қиндан сариқ рангли, бадбўй ажралмалар ажралиши кам миқдордаги аёлларда кузатилган - $4,44 \pm 1,77\%$ ($n=6$). Беморларнинг ушбу аниқланган шикоятлари ўрганилаётган касаллик учун специфик бўлиб, уларнинг борлиги чуқур микологик текширишлар ўтказиш учун асос бўлган.

Гинекологик кўрик натижалари қуйидагича бўлган: қиндан кўп миқдордаги оқиш ажралмалар чиқиши 129 ҳолатда ($95,50 \pm 1,77\%$), қизариш 30 ҳолатда ($22,22 \pm 3,58\%$) аниқланган. Эътиборли жойи қин меъёрий микрофлорасида индиген ва факультатив микроорганизмлар орасидаги мувозанатнинг бузилиши (дисбиоз аломатлари) кузатилган. Барча аёлларда (100% $n=135$) қиннинг IV - тозалик даражаси аниқланган.

Микологик тадқиқотлар натижаларига назар ташланганда, урогенитал кандидоз кузатилган аёллар қинидан олинган биологик ашёдан (оқиш ажралма) ҳар хил турга мансуб *Candida spp* унган (2-расм).



2-расм. Урогенитал кандидозлар кузатилган аёллардан ундирилган *Candida spp* нинг турлари бўйича тақсимланиши, %.

Урогенитал кандидознинг асосий қўзғатувчилари *Candida albicans* бўлиб ($96,30 \pm 1,62\%$ $n=130$), *Non-albicans* гуруҳига кирувчи *Candida tropicalis* ($2,22 \pm 1,27\%$ $n=3$), *Candida krusei* ($1,48 \pm 1,04\%$ $n=2$) кам миқдорда қўзғатувчи сифатида ундирилган. Аммо, одамда кандидоз келтириб чиқариши мумкин бўлган бошқа шу авлодга мансуб ачитқисимон замбуруғлар *Candida guelii* ва *Candida parapsilosis* лар этиологик агент сифатида унмаган.

Эътиборли жойи шундаки, қин микробиоценозини ташкил этувчи микроорганизмлар ва *Candida spp* аниқланиши орасида узвий боғлиқлик аниқланган. Кўп миқдордаги оқиш ажралмалар, қиннинг IV - тозалик даражаси аниқланганда амалий жиҳатдан барча ҳолатларда урогенитал кандидоз қўзғатувчилари *Candida albicans* ($n=130$) ва *Non-albicans* ($n=5$) лар микологик усулларда ундириб олинган. Агар Елинов Н.П. (2000 йил) классификацияси бўйича оладиган бўлсак, бемор аёлларнинг кўпчилигида урогенитал кандидоз қин дисбиози билан бирга кечган, ҳақиқий кандидоз (*Candida spp* монокультураси қўзғатувчи сифатида) учраш фоизи ишонарли даражада кам бўлган - мос равишда $71,11 \pm 3,90\%$ ($n=96$) ва $28,89 \pm 3,90\%$ ($n=39$), тафовут 2,46 мартага ($P < 0,001$).

Ушбу ҳолатда ҳақиқий кандидоз нисбатан кам миқдорда учрагани ($28,89\%$) қин микрофлорасида *Lactobacillus spp* ишонарли камайиши ($< 1 \times 10^4$ ҚХҚБ/мл) ушбу биотопда кислотали муҳитнинг нейтрал муҳитга айланишига сабаб бўлган, бу эса патоген ва ШПМ нинг миқдорий кўпайишига олиб келган. Шу сабабдан ҳам урогенитал кандидоз чуқур дисбиотик ўзгаришлар билан бирга келиши кўп ҳолатда аниқланган, бу ҳолат касалликнинг давомли бўлиши ва қайталаниш тенденциясига олиб келишига сабаб бўлган. Агар *Candida spp* нинг монокультура ва бошқа микроорганизмлар билан ассоциацияда учраши бўйича олинган рақамларни таҳлил қиладиган бўлсак, 39 та ҳолатда монокультура ва 96 та ҳолатда *Candida spp* бошқа микроорганизмлар билан ассоциацияда учраган, бу эса ҳақиқий ҳамда урогенитал кандидознинг дисбиоз билан биргаликда келиши бўйича тақсимланишига тўғри келган. *Candida spp* нинг бошқа ШПМ билан

ассоциацияда келиши касаллик кечиши асоратлари шаклланиши, рецидивланувчи кўринишга ўтиш истиқболлини белгиловчи микологик мезон сифатида тавсия қилинган.

Аёлларда урогенитал кандидозларни аниқлаш бўйича касаллик эрта ташҳиси ва асоратлар шаклланиши, рецидивланувчи кўринишга ўтиши истиқболлини белгилаш имконини берувчи қуйидаги жиҳатлар аниқланган:

биринчи жиҳат, қинда қичишиш, ачишиш, оқиш ажралмалар ажралиши каби беморлар шикоятлари, қиндан кўп миқдорда оқиш ажралмалар каби клиник симптом ва микологик усулда кўп миқдорда ($>1 \times 10^4$ ҚХҚБ/мл) *Candida spp* униши, ушбу патология ташҳисланишининг асосий клиник-микологик белгилари эканлигининг аниқланиши;

иккинчи жиҳат, *Candida albicans* нинг қўзғатувчи сифатида *Non-albicans* га нисбатан кўп аниқланиши (96,30% га қарши 3,70%, $P < 0,001$);

учинчи жиҳат, қинда фақат *Candida spp* $>1 \times 10^4$ ҚХҚБ/мл униши, *Lactobacillus spp* нинг $>1 \times 10^8$ ҚХҚБ/мл аниқланиши фондаги ҳақиқий урогенитал кандидознинг, *Candida spp* $>1 \times 10^9$ ҚХҚБ/мл аниқланиши фонда, *Lactobacillus spp* нинг $<1 \times 10^4$ ҚХҚБ/мл униши патоген ва ШПМ нинг $>1 \times 10^9$ ҚХҚБ/мл аниқланиши фондаги ҳақиқий урогенитал кандидознинг унинг кин дисбиози билан биргаликда кечишига нисбатан 2,46 мартага кам учраши;

тўртинчи жиҳат, урогенитал кандидоз эрта ташҳисини қўйиш касаллик кечиши оғирлиги ва рецидивланувчи кўринишини аниқлаш мақсадида *Candida spp* ни нафақат монокультура, балки ассоциация кўринишида ундириш, миқдорини ҳам аниқлаш, шунда қўзғатувчининг сифатий ва миқдорий жиҳатдан ҳам идентификация қилиниши;

бешинчи жиҳат, *Candida spp* нинг $>1 \times 10^4$ ҚХҚБ/мл, ШПМ билан ассоциацияда $>1 \times 10^9$ ҚХҚБ/мл, шу фонда *Lactobacillus spp* нинг $<1 \times 10^4$ ҚХҚБ/мл бўлиши урогенитал кандидоз асоратланиш, рецидивланувчи кўринишга ўтиши истиқболлини белгиловчи клиник-микологик мезонлар сифатида тавсия этилиши.

Ушбу аниқланган жиҳатлар аёлларда кечадиган урогенитал кандидозлар эрта ташҳиси, рецидивланувчи кўринишга ўтиши истиқболлини белгилаш имконини берган. *Candida spp* нинг нафақат сифатий, балки миқдорий кўрсаткичларини ҳам аниқлаш, патоген ва ШПМ билан ассоциацияда келиши, *Lactobacillus spp* нинг шунга мос кескин камайишининг прогностик мезонлар сифатида тавсия этилиши назарий ва амалий тиббиёт учун аҳамиятли эканлиги исботланган.

Диссертациянинг «**Аёлларда ташҳисланган урогенитал кандидознинг иммунологик жиҳатлари тавсифи**», деб номланган тўртинчи бобида бемор аёллар иммун ва цитокин статусларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Олинган натижалар шуни кўрсатганки, иммуноглобулинларнинг қон зардобадаги концентрациялари асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан ишонарли даражада юқори бўлган (1-жадвал).

IgA миқдори бемор аёллар гуруҳида назорат кўрсаткичларига нисбатан 1,30 мартага ишонарли даражада юқори бўлгани аниқланган ($P < 0,05$), IgM концентрацияси ҳам асосий гуруҳда 1,15 мартага ошгани кузатилган

($P < 0,05$). IgG назорат гуруҳи параметрларига нисбатан 1,95 мартага кўплиги билан ишонарли равишда ($P < 0,001$) фарқ қилган. Хар учала синф иммуноглобулинларининг қон зардобидаги концентрацияси ошиши организмда яллиғланиш жараёни борлиги, ушбу жараён қўзғатувчилари микроб табиатли эканлигини билдириб турган. Бемор аёллар қон зардобида IgE миқдори назорат гуруҳи параметрларига нисбатан 6,59 мартага кўплиги аниқланган ($P < 0,001$), кўриниб турибдики, урогенитал кандидоз кучли аллергик фонда кечган.

1-жадвал

Урогенитал кандидозлар ташҳисланган аёллар қон зардобидаги иммуноглобулинлар концентрацияси кўрсаткичлари

Гуруҳлар	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	IgE, ХБ/мл
Назорат гуруҳи, n=20	1,22±0,07	1,02±0,07	8,01±0,21	24,46±1,05
Урогенитал кандидоз, n=60	1,58±0,09* ↑	1,17±0,08* ↑	15,65±0,23* ↑	161,19±7,41* ↑

Эслатма: * - кўрсаткичларнинг назорат гуруҳига нисбатан ишонарли фарқ белгиси; ↑ - ўзгариш йўналиши.

Комплементнинг С3 компоненти қон зардобидаги концентрацияси бемор аёлларда кўпайиш тенденциясига эга бўлган (1,54 мартагача, $P < 0,001$). Прокальцитонин назорат гуруҳига нисбатан 4,86 мартага статистик жиҳатдан аҳамиятли ошган ($P < 0,001$). Гуморал иммунитетни таъминловчи ушбу кўрсаткичлар иммуноглобулинлар концентрациялари ошиши билан тўғри пропорционал бўлган. Бу ҳолат яллиғланиш жараёни ривожланиш даражасини аниқлаш имконини берган.

Олинган натижалар шуни кўрсатганки, IL-4 ва TNF- α назорат гуруҳи вакилларида умумий қабул қилинган меъёр доирасида бўлган (2-жадвал).

2-жадвал

Урогенитал кандидозлар ташҳисланган аёллар қон зардобидаги цитокин статуси кўрсаткичлари

Гуруҳлар	IL-4, пг/мл	TNF- α , пг/мл
Назорат гуруҳи, n=20	4,52±0,25	4,11±0,08
Урогенитал кандидозлар, n=60	11,12±0,71* ↑	46,31±1,59* ↑

Эслатма: * - кўрсаткичларнинг назорат гуруҳига нисбатан ишонарли фарқ белгиси; ↑ - ўзгариш йўналиши.

Урогенитал кандидозлар кузатилган аёлларда бўлса, ушбу параметрларнинг қон зардобида ишонарли даражада ошиши билан намоён бўлган ($P < 0,001$). Агар IL-4 бемор аёлларда назорат гуруҳига мансуб соғлом аёлларда назорат гуруҳига мансуб шахсларга нисбатан 2,46 мартага ошиши кузатилган бўлса, TNF- α кўрсаткичлари кўп мартага ошиши билан намоён бўлган (11,27 мартагача, $P < 0,001$). Фикримизча, яллиғланишни қўлловчи ва унга қарши цитокинларнинг қон зардобидаги концентрацияси организмда кечаётган яллиғланиш жараёнининг кечиши касаллик якунига мос ўзгариб

туради, улардан бирининг концентрацияси иккинчисидан устун бўлса, ушбу натижа яллиғланиш жараёни кечишидан далолат беради. Демак, беморлардан биологик ашё олиш босқичида яллиғланиш кучли ривожлангани исботланган. Ушбу исботланган жиҳат урогенитал кандидозлар ривожланиш даражаси, якуни истиқболлини белгилаш баробарида касалликни эрта ташхислаш учун хизмат қилган. Шуни ҳисобга олган ҳолда, IL-4 ва TNF- α кўшимча ташхисий ҳамда прогностик иммунологик мезонлар сифатида тавсия этилган.

Организм иммун тизими гуморал иммунитетини таъминловчи асосий иммуноглобулинларнинг (IgA, IgM, IgG) қон зардобидаги концентрацияси ҳар иккала таққосланаётган гуруҳларда назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ишонарли равишда юқори бўлган.

IgA концентрациясининг асосий ва қиёслаш гуруҳларда назорат гуруҳи параметрларидан ишонарли даражада ошганлигини кўрсатган, бу кўпайиш мос равишда 1,36 ва 1,23 мартани ташкил этган. IgM бўйича 1-гуруҳ ва назорат гуруҳидаги рақамлар бир биридан ишонарли фарқ қилган бўлса (1,20 мартага $P < 0,05$), 2-гуруҳ натижалари ишонарли тафовутланмаган (1,10 мартага $P > 0,05$). Аммо, бу ушбу иммуноглобулин кўпайиши тенденциясини инкор этмаган, унинг қисқа вақт давомида қон зардобида бўлиши (5 кун), фақат бирламчи иммун жавобда аҳамияти борлиги ҳисобга олинса, рақамларнинг бир бирига яқинлигига ишонч ҳосил қилинган. Урогенитал кандидозлар диагностикаси, касаллик кечиши ва якуни истиқболлини белгилашда ушбу иммуноглобулиннинг аҳамияти пастлиги эътироф этилган. IgG миқдорини ўрганиш ва таҳлил қилиш натижалари ҳам юқоридагига ўхшаш тенденция кузатилганлигини кўрсатган. 1- ва 2-гуруҳ кўрсаткичлари бир биридан ишонарли фарқ қилмаганлиги баробарида назорат гуруҳи параметрларидан ишонарли даражада мос равишда 1,96 ва 1,94 мартагача кўп миқдорда ($P < 0,001$) учраган. Бу ҳолат қон зардобидаги иммуноглобулинларнинг асосийси бўлган IgG нинг антиген агрессияси стимуляциясига мос равишда кўп миқдорда ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ. Ушбу иммуноглобулин миқдорининг назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан кескин ошиши диагностик ва прогностик иммунологик мезон сифатида тавсия этилган.

IgE нинг қон зардобидаги концентрацияси эътиборни жалб этадиган даражада ўзгарган. Бошқа иммуноглобулинлардан фарқли равишда улар миқдори нафақат назорат гуруҳларидан, балки, қиёсланаётган гуруҳлар орасида ҳам фарқли бўлган. 1-гуруҳ кўрсаткичлари назорат гуруҳлари параметрларига нисбатан 6,33 мартага ишонарли ошган ($154,80 \pm 8,14$ нг/мл гача, $P < 0,001$), 2-гуруҳда бу кўрсаткич янада ошгани қайд этилган - $167,58 \pm 6,67$ нг/мл (6,85 мартага $P < 0,001$). IgE аниқланиш даражасини касаллик кечиши ва якуни истиқболлини белгиловчи кўшимча иммунологик мезон сифатида қўллаш тавсия қилинган.

Урогенитал кандидоз кузатилган беморларда махсус бўлмаган резистентлик омиллари бўлган комплементнинг C3 компоненти (C3C) ва прокальциноннинг қон зардобидаги концентрациялари ҳам аниқланган. Аниқланишича, ҳар иккала кўрсаткич назорат гуруҳи параметрларидан

ишонarli даражада кўпайганлиги билан тавсифланган (3-жадвал). Бу ҳолат иммун тизимнинг махсус резистентлик омиллари ҳам сафарбар бўлганлигининг белгисидир.

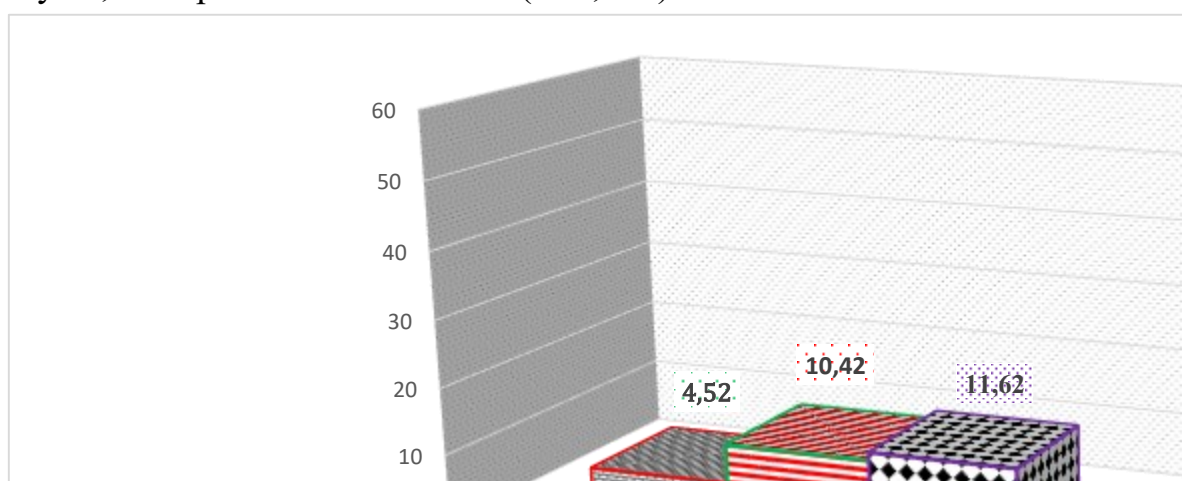
3-жадвал

Урогенитал кандидозли аёллар махсус бўлмаган резистентлик омилларининг кўзгатувчиларга боғлиқ параметрлари

Гуруҳлар	Комплементнинг C3 компоненти, г/л	Прокальцитонин, нг/мл
Назорат гуруҳи, n=20	22,87±0,55	0,21±0,06
Биринчи гуруҳ, n=22	34,91±1,36* ↑	1,08±0,06* ↑
Иккинчи гуруҳ, n=38	35,45±1,02* ↑	0,96±0,05* ↑

Прокальцитонин бўйича ҳам шунга ўхшаш натижа кузатилган, яъни беморлар кўрсаткичлари назорат гуруҳи параметрларидан юқори бўлган. Агар 1-гуруҳ кўрсаткичлари назорат гуруҳи параметрларидан 5,14 мартага ишонarli ошган бўлса ($P < 0,001$), шунга ўхшаш кўпайиш тенденцияси 2-гуруҳда ҳам кузатилган - 4,57 мартага ($P < 0,001$). Қийёсланаётган беморлар гуруҳлари орасида кам миқдордаги фарқ бўлса ҳам, у ишонarli даражада фарқланмаган. Прокальцитониннинг урогенитал кандидозларда кўп бўлиши ва меъёр кўрсаткичларига нисбатан ошиши илк бор аниқланган ва диагностик ҳамда прогностик мезон сифатида тавсия этилган.

Урогенитал кандидозларда цитокинлар концентрациясини аниқлаш ва натижаларни таҳлил қилиш *Candida spp* монокультура кўринишида (1-гуруҳ), унинг патоген ҳамда ШПМ билан ассоциацияда кўзгатувчи сифатида келганда (2-гуруҳ) кўринишида яллиғланишни қўлловчи ҳамда яллиғланишга қарши цитокинлар аниқланган. Ҳар иккала цитокиннинг (IL-4 ва TNF- α) қон зардобидаги концентрацияси ҳам назорат гуруҳи параметрларига нисбатан ишонarli равишда юқори бўлгани аниқланган (3-расм). Агар яллиғланишга қарши IL-4 цитокини 1-гуруҳда меъёр кўрсаткичларига нисбатан 2,31 мартага кўп аниқланган бўлса, 2-гуруҳда бу кўрсаткич янада фарқли бўлган, тафовут 2,62 мартани ташкил этган ($P < 0,001$).



3-расм. Урогенитал кандидоз ташхисланган аёлларда цитокинлар концентрацияларининг қийёсий кўрсаткичлари, пг/мл.

Ушбу ҳолат йирингли-яллиғланиш жараёнининг пасайиш тенденцияси кузатилмаётганини кўрсатган, бунга сабаблардан бири сифатида яллиғланишни қўлловчи цитокинларнинг қон зардобида юқори канцентрацияси кўрсатилган. Шундай цитокинлардан бири TNF- α бўлиб, унинг миқдори бемор аёлларда ишонарли даражада ошиб кетгани аниқланган - 1-гуруҳда 13,01 мартага, 2-гуруҳда бу параметр 1-гуруҳга нисбатан пасайиб, назорат гуруҳидан ошган ҳолатдаги тафовут 9,52 мартага етган ($P < 0,001$). Ушбу цитокинлар канцентрациясининг кескин ошиши, иммун тизими фаолияти кучлилиги, унинг зўриқаётгани, йирингли-яллиғланиш жараёни пасаймаётганлигидан далолат сифатида кўрсатилган. Шуниси эътиборлики, барча кўрсаткичлар ичида илк бор 1- ва 2-гуруҳлар орасида ишонарли тафовут аниқланган, бу ҳам бўлса IL-4 ва TNF- α нинг қон зардобидаги канцентрациялари бўйича ($P < 0,05$).

Тадқиқотлар шуни кўрсатганки, 2-гуруҳда 1-гуруҳга қараганда касаллик аломатлари яққол намоён бўлгани баробарида, касаллик кечиши давомли ҳамда рецидивланишга мойил, қўзғатувчилар спектри ҳам кенг бўлган. Аммо яллиғланишни қўлловчи цитокин миқдори нисбатан кам миқдорда бўлган, бу яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорининг ушбу гуруҳда ошиши билан боғлиқ. Агар IL-4 миқдори 2-гуруҳда 1-гуруҳга нисбатан ишонарли даражада юқори бўлган бўлса ($P < 0,05$), TNF- α да тесқари манзара кузатилган, ушбу цитокин канцентрацияси 1-гуруҳда 2-гуруҳга нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада юқори бўлган. Ҳар иккала цитокин ҳам (IL-4 ва TNF- α) аёлларда урогенитал кандидозлар кечиши ва якуни истиқболини белгилашда амалий соғлиқни сақлаш учун қўшимча иммунологик мезонлар сифатида тавсия этилган.

Аёлларда ташҳисланган урогенитал кандидознинг иммунологик жиҳатларини баҳолаш баробарида касаллик кечиши, ташҳиси, якуни истиқболини белгилаш бўйича бир нечта жиҳатлар аниқланган:

биринчидан, урогенитал кандидозларда бемор аёллар организми иммун статусига баҳо беришда хужайравий иммунитетни аниқламай, фақат гуморал иммунитет омилларини аниқлаш кифоя, бу параметрлар иммун статусига баҳо бериш учун етарли;

иккинчидан, ушбу нозологик бирлик патогенези ва кечишида IgA ва IgM, шунингдек, комплементнинг C3 компоненти иштироки минимал эканлиги исботланган;

учинчидан, фақат *Candida spp* қўзғатувчи бўлган ҳақиқий кандидоз ва *Candida spp* нинг қин дисбиози билан келгандаги кўринишларида гуморал иммунитет параметрларида гуруҳлараро ишонарли тафовутлар аниқланмаган, ушбу кўринишларда фарқли иммунологик жиҳатлар кузатилмаган;

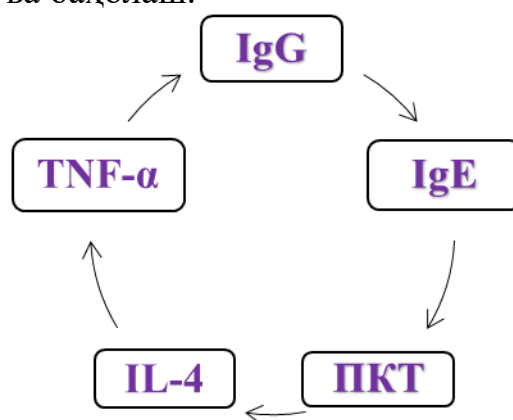
тўртинчидан, қон зардобидаги IgE канцентрацияси назорат гуруҳи параметрларидан 6,33-6,85 мартага ишонарли даражада ошгани аниқланган, бу ҳолат бемор организмида аллергия фон кучайганидан далолат берган;

бешинчидан, илк бор урогенитал кандидозларда қон зардобидаги прокальцитонин канцентрацияси ошгани аниқланган, унинг ўзгаришлар

тенденциясига қараб ушбу касаллик ташҳисотида қўшимча ташҳисий ва касаллик якуни истиқболини белгиловчи прогностик мезон сифатида тавсия этилган;

олтинчидан, ушбу касалликда яллиғланишга қарши ва уни қўлловчи цитокинларда ўзига хос ўзгаришлар бўлгани аниқланган, ҳақиқий кандидозда яллиғланишга қарши цитокинлар миқдори кам аниқланган бўлса, яллиғланишни қўлловчи цитокинларда унинг акси бўлган, шунингдек, гуруҳлараро фарқ ҳам аниқланган. Бу ҳолат IL-4 ва TNF- α ни ташҳисий ва прогностик мезонлар сифатида тавсия этишга имкон яратган.

Шунингдек, урогенитал кандидозларнинг иммунологик жиҳатларини ўрганиш ва баҳолаш натижасида ушбу касаллик ташҳисоти ва унинг якуни истиқболини белгилаш учун қуйидаги диагностик ва прогностик мезонлар тавсия этилган (4-расм): қон зардобида IgG, IgE, прокальцитонин, IL-4 ва TNF- α ларни аниқлаш ва баҳолаш.



4-расм. Урогенитал кандидоз ташҳисоти ва касаллик кечиши якуни истиқболини белгиловчи илк бор тавсия этилаётган иммунологик диагностик ва прогностик мезонлар.

ХУЛОСА

1. Қинда қичишиш ва ачишиш, оқиш ажралмалар ажралиши каби беморлар шикоятлари, қиндан кўп миқдорда оқиш ажралмалар каби клиник симптом ва микологик усулда кўп миқдорда ($>1 \times 10^4$ ҚХҚБ/мл) *Candida spp* ундириб олиниши урогенитал кандидознинг асосий клиник-микологик белгилари эканлиги аниқланди. Ҳақиқий урогенитал кандидознинг аниқланиши унинг қин дисбиози билан биргаликда кечишига нисбатан 2,46 мартага кам учраши исботланди.

2. Урогенитал кандидоз ташҳисланган аёллар қон зардобида IgE концентрацияси назорат гуруҳидан 6,33-6,85 мартага, прокальцитонин 4,57-5,14 мартага ишонарли даражада кескин кўпайиши урогенитал кандидозда илк бор исботланган, бу *Candida spp* нинг кўзғатувчи сифатида учраши, организмда узоқ муддатли персистенцияси, элиминацияси давомли бўлиши билан боғлиқлиги аниқланди.

3. Ушбу патологияда IL-4 бўйича гуруҳлараро тафовут 2,31-2,62 мартани, TNF- α бўйича 9,52-13,01 мартани ташкил этиши, илк бор

цитокинлар параметрлари бўйича бемор аёллар гуруҳлари орасида фарк бўлиши аниқланди. Ҳақиқий кандидозда яллиғланишга қарши цитокинлар миқдори кам аниқланган бўлса, яллиғланишни қўлловчи цитокинлар бўйича унинг акси бўлди. Бу ҳолат IL-4 ва TNF- α ни диагностик ва прогностик мезонлар сифатида тавсия этишга имкон яратди.

4. *Candida spp* нинг $>10^4$ ҚХҚБ/мл, патоген ва ШПМ билан ассоциацияда $>10^9$ ҚХҚБ/мл аниқланиши, шу фонда *Lactobacillus spp* $<10^4$ ҚХҚБ/мл униши, қон зардобида IgG, IgE, прокальцитонин, IL-4 ва TNF- α кескин ошишининг аниқланиши урогенитал кандидозлар асоратланиши, рецидивланувчи кўринишга ўтиши истикболини белгиловчи диагностик ҳамда прогностик клиник-микологик ва иммунологик мезонлар сифатида тавсия этилди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВАНИИ НАУЧНОГО
СОВЕТА DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

НУРАЛИЕВ ФАРИД НЕККАДАМОВИЧ

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
УРОГЕНИТАЛЬНОГО КАНДИДОЗА И РАЗРАБОТКА
ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ**

14.00.36 - Аллергология и иммунология

14.00.11 - Дерматология и венерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

БУХАРА - 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей Аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2022.3.PhD/Tib1171.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице научного совета (www.tipme.uz) и на информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научные руководители	Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна доктор биологических наук, профессор Вансов Искандар Адхамжонович доктор медицинских наук
Официальные оппоненты	Азизов Баходир Садилович доктор медицинских наук Полевщиков Александр Витальевич доктор биологических наук, профессор (Российская Федерация)
Ведущая организация	Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «21» июне 2023 г. в «14⁵⁰» часов на заседании разового Научного совета на основании Научного совета DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 по присуждению ученых степеней при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г.Бухара, улица Навои, 1. Тел / факс: (+99865) 223-00-50, 223-17-53, e-mail: buhmi@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за №061) (Адрес: 200118, г.Бухара, улица Навои, 1. Тел / факс: (+99865) 223-00-50, 223-17-53).

Автореферат диссертации разослан «7» июне 2023 года.

(реестр протокола рассылки № 10 от «7» июне 2023 года).



А.Ш. Иноятов

Председатель разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.Н. Казакова

Ученый секретарь разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор философии (PhD) по медицинским наукам, доцент

Б.З. Хамдамов

Председатель разового научного семинара при разовом Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук (DSc)

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. *Candida spp* находится в составе нормальной микрофлоры различных биотопов организма человека, в том числе генитального тракта, встречается у 75% женщин и не является инфекцией передаваемой половым путем, но свидетельствует об изменениях иммунного и/или гормонального статуса. Увеличение их количества приводит к развитию патологического процесса - урогенитальному кандидозу. Установлено, что «...кандидозная инфекция не передается от больного к здоровому, но возникновение этой инфекции приводит к серьезным медицинским и экономическим последствиям»³. Кроме того, трудности представляет ранняя диагностика, лечение и прогноз исхода заболевания, а также состояние иммунного статуса обследуемых. В связи с этим решение вышеуказанных нерешенных проблем остаются актуальными и востребованными.

В мире проводятся многочисленные исследования по изучению различных патологий организма человека, этиологическими агентами которых были дрожжеподобные грибы рода *Candida* и кандидоносительство. В основном затрагиваются вопросы, касающиеся патогенетических механизмов данных патологий, в том числе урогенитального кандидоза, этиологии, микологической диагностики, лечения, профилактики рецидивов. За последние десятилетия практически не предложены новые методы диагностики, хотя эффективность выявляемости существующими методами с каждым годом снижается. Как отмечают зарубежные исследователи, темпы снижения заболеваемости урогенитальными кандидозами взрослого населения оставляют желать лучшего, тем не менее, до сих пор не разработаны прогностические критерии исхода заболевания, а также эффективные пути иммунодиагностики, профилактики этих заболеваний. До сих пор отсутствует единое мнение о клинико-иммунологических, медико-социальных аспектах урогенитальных кандидозов в зависимости от половозрастных особенностей, состоянии иммунного и цитокинового статусов данных больных, особенности ассоциации *Candida spp* с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами.

В нашей стране проводится огромный объем работы по оказанию специализированной медицинской помощи населению, определению степени пораженности населения, в основном женщин фертильного возраста грибковыми инфекциями, в том числе кандидозной, обеспечению адекватной диагностикой, лечением и прогнозом исхода данной патологии. В связи с этим, в 56-й цели 4-части 7 приоритетных направлений, обозначенных в стратегии развития страны на 2022-2026 годы, определены задачи по «...охране здоровья населения, повышению потенциала медицинских

¹Юлдашев А.Ю., Юлдашев М.А., Нугманова У.Т., Салиохунова Х.О., Махмудова З.Т. Лечение кандидоза у детей раннего возраста // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2020. - №1. – С.179-182.

работников и реализации комплекса мер, направленных на реализацию программы развития системы здравоохранения на 2022-2023 годы...»². Исходя из этого, сравнительное изучение клинико-иммунологических аспектов урогенитального кандидоза, разработка новых подходов к снижению рецидивов инфекций, иммунологических критериев диагностики и прогноза исхода этой нозологической единицы является актуальным.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указами Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» в Постановлениях ПП-4887 от 10 ноября 2020 года за «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» и ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Специалисты в области микробиологии и микологии рассматривали *Candida spp* как условно-патогенные микроорганизмы (УПМ), обитающие в норме в организме человека и активизирующиеся в результате нарушений экзогенного характера (Петрова Т.Л., 2014; Workowski K., Berman S., 2010).

Candida spp встречаются у 30-50% здоровых лиц при посеве мокроты, кала, мочи, соскобов от слизистых оболочек. На слизистой оболочке ротовой полости человека его содержание в последние годы возросло до 46-52%. Из слизистых влагалища небеременных женщин высеваемость достигает 11-13%, но резко увеличивается в последнем триместре беременности, составляя по разным данным от 29 до 86%. В фекалиях людей частота выделения *Candida spp* достигает до 80%, а на неповрежденной коже до 9%. Сезонность кандидоза не отмечается (Нуралиев Н.А. и соавт., 2010).

Основными факторами, предрасполагающими к развитию кандидозных поражений, являются сахарный диабет, общее истощение организма, прием иммунодепрессантов, внутривенные катетеры и катетеры для отвода мочи, применение кортикостероидов, противомикробных препаратов, изменяющих состав нормальной микрофлоры, внутривенное введение наркотиков (Беликова З.Ф. и соавт., 2014; Sherrard J. et al., 2011). Но факторы риска

²Указ Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы»

формирования кандидозной инфекции, в том числе урогенитальных кандидозов, окончательно не установлены.

Влияние *Candida spp* на возникновение и течение инфекционных заболеваний, вызванных другими микроорганизмами, характеризуется следующими особенностями: синергидное влияние грибов и основного инфекционного агента, усиление интенсивности поражения основного заболевания; микотическая сенсбилизация, аллергические проявления, торможение процессов иммуногенеза, угнетение выработки антител, снижение уровня неспецифической резистентности организма; увеличение сроков элиминации возбудителей бактериальных инфекций и хронизация процесса, формирование бактерионосительства; усиление вирулентности возбудителя в присутствии *Candida spp*; генетические механизмы влияния грибов на антибиотикорезистентность бактерий - рекомбинация, селекция и мутация (Малова И.О., Кузнецова Ю.А., 2015).

Распространенность вагинального кандидоза неодинакова в разных возрастных группах. До наступления менструаций заболевание встречается крайне редко, у 18-20 летних отмечается резкий рост распространённости, но пик её приходится на следующие 20 лет. После менопаузы вагинальный кандидоз встречается в целом реже, но чаще у женщин, принимающих препараты эстрогенов (Шевченко Е.А. и соавт., 2010; Федотов В.П., 2012).

Симптомы кандидоза у женщин - покраснение и отек слизистых оболочек половых органов; жжение и зуд, усиливающиеся к вечеру, при переохлаждении, при несвоевременной гигиене, до или после менструации; обильные белые выделения творожистой консистенции, обладающие кислым запахом; боль и жжение при мочеиспускании; дискомфорт при половом контакте (Караськова М.А., Позднякова О.Н., 2011; Иванова И.И. и соавт., 2012; Pitsouni E. et al., 2008). Симптомы кандидоза у мужчин - покраснение, зуд и болезненность в области головки полового члена; отёк крайней плоти, головки члена; белый творожистый налёт на головке полового члена; боль при мочеиспускании; боль при половом акте (Липова Е.В. и соавт., 2012).

Диагноз кандидоза устанавливается при сопоставлении анамнеза, клинических симптомов и результатов микологических исследований. Диагностическое значение имеет выделение культуры из различных биологических материалов исследуемых больных (МКБ-10; Беликова З.Ф. и соавт., 2014).

При лечении кандидоза используются иммуномодулирующие препараты. Для купирования кандидоза назначается антимикотическое лечение. При поражениях слизистых оболочек (оральный, вагинальный кандидоз) местно используют суспензию, содержащую современные противомикотические препараты (Олиниченко С.А., 2011; Арифов С.С., 2013). Есть ряд рекомендаций по предупреждению кандидоза влагалища: нормализация веса; использование хлопчатобумажного нижнего белья; уклонение от случайных половых связей; исключение неоправданного

использования антибиотиков; наблюдение больных с эндокринопатиями, иммунодефицитными состояниями (Иванова И.И. и соавт., 2012).

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Выполнение настоящей диссертационной работы запланировано в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института и темой «Раннее выявление, диагностика, разработка новых методов лечения и профилактики патологических состояний, влияющих на здоровье населения Бухарского региона в пост-COVID-19 периоде» (2022-2026 гг.)».

Цель исследования. Клинико-иммунологическая характеристика урогенитального кандидоза и разработка иммунологических диагностических и прогностических критериев исхода заболевания.

Задачи исследования:

оценить клиническое течение и основные факторы риска развития урогенитальных кандидозов в зависимости от частоты встречаемости этиологического агента (монокультура или ассоциация микроорганизмов);

определить иммунный и цитокиновый статус больных женщин урогенитальным кандидозом и оценить их взаимосвязи с массивностью инфицирования этиологическим агентом;

оценить взаимосвязи иммуно-цитокиновых параметров и клинического состояния больных женщин урогенитальными кандидозами;

разработать диагностические, прогностические клинико-микологические и иммунологические критерии исхода урогенитальных кандидозов у женщин.

Объектом исследования явились 135 женщин фертильного возраста (19-49 лет) с урогенитальными кандидозами, постоянно проживающих в Бухарской и Хорезмской областях Узбекистана.

Предметом исследования явились кровь, сыворотка крови, влагалищное отделяемое, другие биоматериалы, полученные при исследовании больных женщин.

Методы исследования. При выполнении исследований использованы клинические, инструментальные, иммунологические, микологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказано, что выявление истинного урогенитального кандидоза (во влагалище *Candida spp.* более 10^4 КОЕ/мл, *Lactobacillus spp.* более 10^8 КОЕ/мл) происходит в 2,46 раза выше, чем его сочетание с дисбиозом влагалища (*Candida spp.* более 10^9 КОЕ/мл, *Lactobacillus spp.* менее 10^4 КОЕ/мл, патогенные и УПМ более 10^9 КОЕ/мл);

впервые доказано, что у женщин с диагностированным урогенитальным кандидозом в сыворотке крови повышена концентрация IgE в 6,33-6,85 раза, уровень прокальцитонина в 4,57-5,14 раза по отношению к контролю и эти изменения связаны с высеванием *Candida spp.* в качестве возбудителя, с его длительной персистенцией и продолжительной элиминацией;

впервые выявлено, что существует разница между группами больных женщин по параметрам цитокинов, так как, межгрупповое расхождение по IL-4 при урогенитальном кандидозе составляет 2,31-2,62 раза, TNF- α - 9,52-13,01 раза;

Candida spp $>10^4$ КХКБ/мл, патоген ва ШПМ билан ассоциацияда $>10^9$ КХКБ/мл аниқланиши, *Lactobacillus spp* $<10^4$ КХКБ/мл униши, қон зардобида IgG, IgE, прокальцитонин, IL-4 ва TNF- α ишонарли ошиши аниқланиши урогенитал кандидозлар асоратланиши, рецидивланувчи кўринишга ўтиши истиқболлини белгиловчи прогностик клиник-микологик ва иммунологик мезонлар сифатида тавсия этилган.

высеваемость *Candida spp* более 10^4 КОЕ/мл, в ассоциации с патогенными и УПМ более 10^9 КОЕ/мл, *Lactobacillus spp* менее 10^4 КОЕ/мл, повышенный уровень сывороточных IgG, IgE, прокальцитонина, IL-4 и TNF- α рекомендованы как прогностический клиничко-микологический и иммунологический критерии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлено, что при урогенитальном кандидозе жалобы пациенток на зуд и жжение во влагалище, выделения, обнаружение такого симптома, как чрезмерные беловатые выделения, высокий уровень высеваемости ($>10^4$ КОЕ/мл) *Candida spp* являются основными клиничко-лабораторными признаками наличия кандидоза;

для ранней диагностики, определения тяжести течения заболевания и проявления рецидивов урогенитального кандидоза целесообразно определение *Candida spp*. не только в виде монокультуры, но и в виде ассоциаций, а также количественно, что обеспечивает качественную и количественную идентификацию патогена и позволяет существенно уточнить прогноз;

рекомендованные клиничко-микологические и иммунологические критерии, определяющие осложнения урогенитальных кандидозов, прогноза перехода в рецидивирующую форму позволили провести раннюю диагностику больной, предотвратить осложнения, дать короткие и среднесрочные прогнозы исхода заболевания.

Достоверность результатов исследования подтверждена использованием современных методов исследования, а также достаточным объемом и количеством обследованных пациентов, правильным обоснованным выбором методов статистического анализа и обработкой полученного материала с использованием современных компьютерных технологий, обсуждением результатов исследования на международных и республиканских конференциях, а также публикацией материалов исследований в авторитетных научных изданиях, что подтверждает надежность и обоснованность результатов исследования и выводов по работе.

Научная и практическая значимость результатов исследования:

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что частота истинного урогенитального кандидоза в сочетании с дисбиозом влагалища в 2,46 раза выше, чем самого истинного урогенитального кандидоза, выявлен, что истинный урогенитальный кандидоз связан с продолжающейся длительной персистенцией *Candida spp* с достоверным увеличением в 6,33-6,85 раза по сравнению с контрольной группой, установлением увеличения концентрации прокальцитонина в 4,57-5,14, TNF- α в 2,31-2,62, IL-4 в 9,52-13,01 раза по отношению к контролю, рекомендацией в качестве клинико-микологических и иммунологических критериев повышенной высеваемости *Candida spp* $>10^4$ КОЕ/мл, в ассоциации с патогенными и УПМ $>10^9$ КОЕ/мл, снижением *Lactobacillus spp* $<10^4$ КОЕ/мл, определения сывороточных IgG, IgE, прокальцитонина, IL-4 и TNF- α у больных;

Практическая значимость результатов исследования заключается в установлении при урогенитальном кандидозе жалобы пациенток на зуд и жжение во влагалище, выделения, обнаружения чрезмерных беловатых выделений, высоком уровне высеваемости ($>10^4$ КОЕ/мл) *Candida spp*, которые являются основными клинико-лабораторными признаками наличия кандидоза, для ранней диагностики, определения тяжести течения и проявления рецидивов урогенитального кандидоза целесообразно определение *Candida spp*. не только в виде монокультуры, но и в виде ассоциаций, а также количественно, что обеспечивает качественную и количественную идентификацию патогена и позволяет существенно уточнить прогноз, а также рекомендованными клинико-микологическими и иммунологическими критериями, определяющие осложнения данной патологии, прогноза перехода в рецидивирующую форму, которые позволили провести раннюю диагностику больной, предотвратить осложнения, дать короткие и среднесрочные прогнозы исхода заболевания.

Внедрение результатов исследования в практику. На основании полученных результатов по клинико-иммунологической характеристике урогенитального кандидоза и разработки прогностических критериев исхода заболевания:

утверждены методические рекомендации «Оценка клинико-микологической эффективности лечения больных урогенитальными кандидозами» (Заключение Министерства здравоохранения за 8н-р/470-сон от 23.11.2020 года). Методические рекомендации позволили оценить клиническую и микологическую эффективность диагностики и лечения пациенток с урогенитальным кандидозом;

Полученные научные результаты по клинико-иммунологической характеристике урогенитального кандидоза и разработке прогностических критериев исхода заболевания были внедрены в практику здравоохранения, в частности, в деятельность Бухарского городского родильного комплекса и Хорезмского регионального филиала Республиканского

специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (Заключение Министерства здравоохранения №8н-з/279 от 7 августа 2021 года). Результаты исследования позволили предотвратить осложнения и рецидивы урогенитального кандидоза у женщин фертильного возраста путем микологической диагностики, оценки клинико-микологических характеристик, установления раннего диагноза, повышения эффективности лечения, определения иммунологических показателей.

Апробация результатов исследования. Основные результаты исследования доложены и обсуждены на 4, из них 2 международных и 2 Республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 2 статьи опубликованы в Республиканских и 3 зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РУз для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 104 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность исследования, сформулированы цель и задачи, дана характеристика объекта и предмета исследования, показано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий РУз, определена научная новизна и выделены практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость результатов работы, приводятся сведения о внедрении в практику результатов исследования, данные об опубликованных по теме статьях и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современный взгляд на клинические и иммунологические аспекты урогенитального кандидоза: анализ литературы»** представлен обзор литературы, где проанализированы научно-практические данные отечественных и зарубежных авторов о факторах риска кандидозных заболеваний, важности профилактики и иммунологических аспектов в этих вопросах, а также анализ перспектив излечения урогенитального кандидоза в современной медицине и изучение особенностей этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения урогенитального кандидоза у пациентов.

Во второй главе диссертации **«Объем исследования, материал и методы для изучения клинико-иммунологической характеристики урогенитального кандидоза»** описаны основные материалы и методы исследования.

Данная диссертационная работа была выполнена в Хорезмской и Бухарских областях. В исследовании приняли участие 135 женщин с диагнозом урогенитальный кандидоз в возрасте от 19 до 59 лет, из которых 73 были постоянными жительницами Хорезмской и 62 - Бухарской областей. Диагнозы были верифицированы клиническими, клинико-инструментальными, лабораторными методами в соответствии с *International Static Hcal Classification of Diseases and Related Health Problems 10 th Revision Version for (2007)*.

В процессе проведения клинических исследований соблюдались все этические принципы вовлечения человека в медицинские исследования, принятые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, принятой в 1964 году (последнее дополнение проведено на 59-й Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации в Сеуле, 2008). Все клинические, клинико-инструментальные исследования проводились в родильном комплексе Перинатального центра Хорезмской области и Бухарской области в 2018-2021 годах. Иммунологические исследования были проведены в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз.

Критерии для включения всех обследованных пациенток в исследовательские группы были следующими: добровольное согласие пациенток на участие в научном исследовании; отсутствие беременности; клиническое и микологическое подтверждение диагноза; отсутствие онкологических и тяжелых соматических заболеваний; отсутствие других инфекционных заболеваний в период исследования.

Обследованные пациентки были разделены на 2 группы с учетом клинико-микробиологических аспектов заболевания (Елинов Н.П., 2000):

1-группа (основная группа) - женщины с истинными кандидозами (n=39), *Candida spp.* высевалась в виде монокультуры ($>1 \times 10^4$ КОЕ/мл);

2-группа (группа сравнения) - женщины, у которых наблюдалось появление истинного кандидоза в сочетании с дисбиозом влагалища (n=96), здесь *Candida spp* $>1 \times 10^4$ КОЕ/мл, патогенные и УПМ $>1 \times 10^9$ КОЕ/мл;

3-группа (контрольная группа) - 20 практически здоровых женщин, у которых в анамнезе не наблюдался урогенитальный кандидоз.

Женщинам, у которых диагностировался урогенитальный кандидоз, проводили лечение традиционными методами, которое включало назначение антимикотических препаратов и санацию половых путей. По показаниям назначались иммуностимулирующие, биостимулирующие, витаминные препараты и физиотерапевтические процедуры.

Определение концентрации сывороточных провоспалительного (TNF α) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов, прокальцитонина и С3 компонента комплемента проводили методом ИФА с использованием тест-системы производства ООО «Цитокин» (СПб, РФ).

Концентрацию иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием тест-системы АО «Вектор Бест» (Новосибирск, РФ).

Для верификации диагноза урогенитальный кандидоз нужно подтверждать диагноз выделением помощью традиционных микологических методов этиологический агент заболевания. Идентификация *Candida spp* проведено в три этапа: взятие биологического материала, микроскопическое исследование, микологическое исследование - выделение чистой культуры, идентификация до рода и вида возбудителя (Нуралиев Н.А. и соавт., 2006, Арифов С.С., 2013). Для культивирования возбудителей использовали питательные среды (среда Сабуро, МРС-4) фирмы «HiMedia» (Индия).

Статистическую обработку результатов исследований проводили методом вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel в персональном компьютере на базе процессора «Pentium-IV». Вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической величины ($\pm m$), значимость различий определяли согласно критерию Фишера-Стьюдента путем вычисления вероятности ошибки (P). Корреляционные анализы проведены по методу Пирсона. При организации и проведении исследований использовали принципы доказательной медицины.

В третьей главе диссертации «**Клиническая характеристика женщин с урогенитальным кандидозом**» описаны результаты изучения и оценки состояния здоровья обследованных женщин.

Выявлено, что у женщин существуют факторы риска формирования и развития различных заболеваний. В ходе исследования были выявлены некоторые клинически значимые заболевания и определена частота индукции урогенитального кандидоза. Полученные результаты представлены на рис. 1.

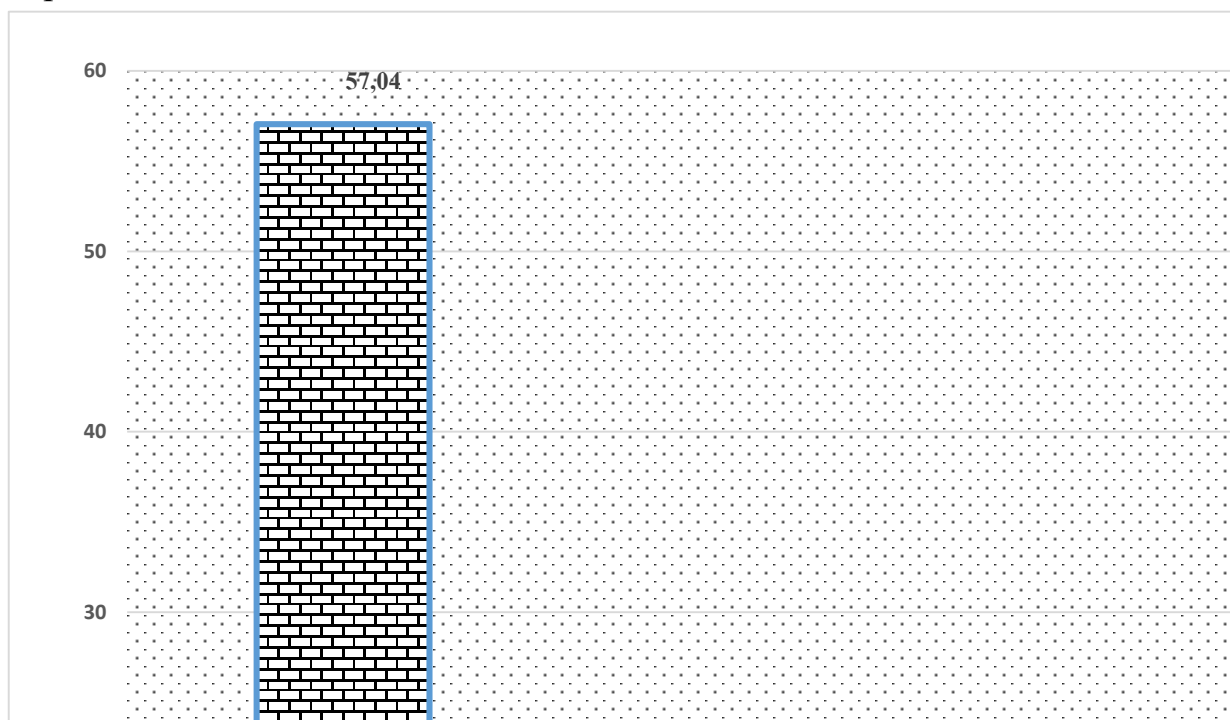


Рис. 1. Частота встречаемости факторов риска у женщин при формировании урогенитального кандидоза, %

Как видно из представленных данных лидирующие позиции по факторам формирования заболевания занимали изменения эндокринной системы ($57,04 \pm 4,26\%$, $n=77$), за которыми следовали гиповитаминоз и длительное неконтролируемое применение антибиотиков ($17,04 \pm 3,24\%$, $n=23$), частота выявляемости которых была ниже по сравнению с изменениями эндокринной системы.

Длительное применение антисептиков и вторичный иммунодефицит были выявлены в небольшом количестве - у 6 пациентов ($4,44 \pm 1,77\%$).

Одним из важных фактов, на который следует обратить внимание, это длительное применение антисептиков, причиной заболевания были *Non-albicans* у 5 из 6 женщин ($83,3\%$), оказалось, что они длительное время применяли антисептики. Было примечательно то, что во всех этих случаях не был выявлен рецидив.

Эти выявленные состояния пациентов характерны для исследуемого заболевания, наличие которого является основанием для проведения углубленных микологических обследований. Хотя по приведенным данным у незначительного процента женщин наблюдался вторичный иммунодефицит ($4,44 \pm 1,77\%$, $n=6$), скорее всего эти данные являются необоснованными, так как не подкреплены результатами исследований клеточного и гуморального иммунитета.

Обращает на себя внимание низкая частота многих жалоб общего характера у больных женщин: боль в нижней части живота, слабость имели место в $11,11 \pm 2,70\%$ ($n=15$) и $8,15 \pm 2,35$ ($n=11$) случаев соответственно, в то время как другие изученные жалобы варьировались от $1,48 \pm 0,86\%$ до $3,70 \pm 1,62\%$ ($n=5$). Таким образом, признано, что не были установлены связи между урогенитальным кандидозом и появлением этих жалоб.

В дополнение к жалобам, связанным с женской репродуктивной системой, характерным для урогенитального кандидоза, зуд и жжение во влагалище были обнаружены у 133 ($98,5 \pm 1,05\%$) больных, аналогичное состояние также можно наблюдать при наблюдении выделений из влагалища ($98,5 \pm 1,05\%$ $n=133$). Примечательно, что желтоватые зловонные выделения из влагалища наблюдалось у небольшого числа женщин - $4,44 \pm 1,77\%$ ($n=6$). Эти выявленные жалобы пациентов были характерны для исследуемого заболевания, наличие которого послужило основанием для проведения микологических обследований.

Результаты гинекологического обследования были следующими: множественные выделения из влагалища были обнаружены в 129 случаях ($95,50 \pm 1,77\%$), покраснение в 30 случаях ($22,22 \pm 3,58\%$). Обращает внимание, что в микрофлоре влагалища наблюдается нарушение баланса между индигенными и факультативными микроорганизмами (симптомы дисбиоза). У всех (100% $n=135$) были обнаружены IV-уровень чистоты влагалища.

Если проанализировать результаты микологических исследований, то из биологического материала, полученного из влагалища женщин с

урогенитальным кандидозом, были выявлены дрожжеподобные грибы рода *Candida* разных видов (рис. 2).

Как видно из представленных данных на рис.2, основным возбудителем этого заболевания является *Candida albicans* ($96,30 \pm 1,62\%$ $n=130$), с меньшей частотой *Candida tropicalis* ($2,22 \pm 1,27\%$ $n=3$), *Candida krusei* ($1,48 \pm 1,04\%$ $n=2$), которые входят в группу *Non-albicans* (3,70%). Однако другие дрожжеподобные грибы этого рода, которые могут вызывать кандидоз у человека, *Candida guelii* и *Candida parapsilosis*, не были обнаружены в качестве этиологического агента.

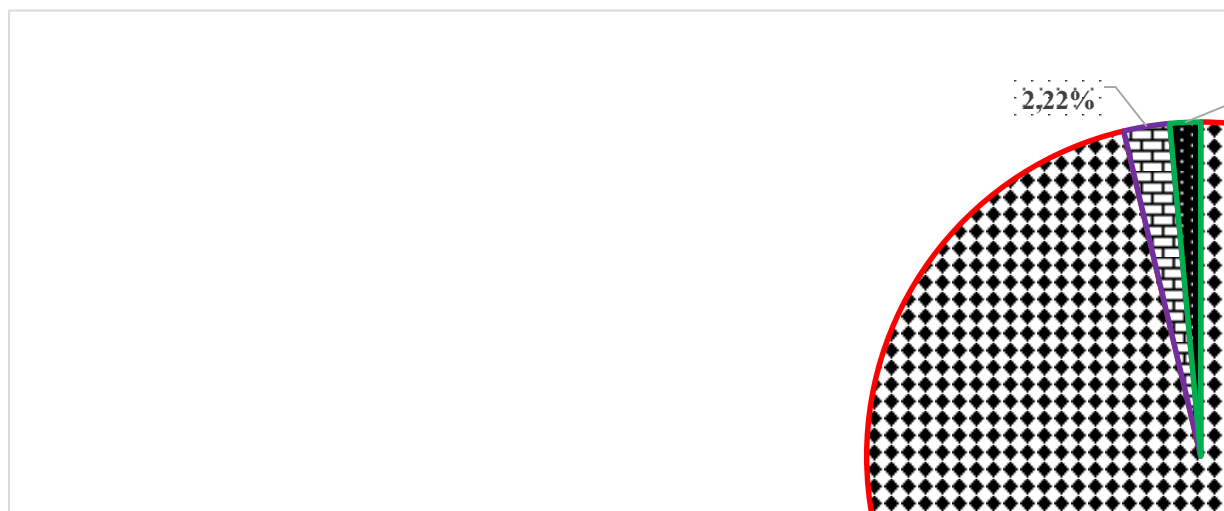


Рис. 2. Этиологические агенты уrogenитального кандидоза у женщин, %

Примечательно, что установлена неразрывная взаимосвязь между микроорганизмами, составляющими микробиоценоз влагалища, и выявлением *Candida spp.* Во всех случаях, когда определяется IV уровень чистоты влагалища, микологическое исследование показало ключевую роль *Candida albicans* ($n=130$) как этиологический агент заболевания. Доля других грибов (*Non-albicans*) была мала ($n=5$).

Если, согласно классификации Елинова Н.П. (2000), уrogenитальный кандидоз сопровождался дисбиозом влагалища у большинства больных женщин, то частота монокультуры возбудителя *Candida spp.* была достоверно ниже - $71,11 \pm 3,90\%$ ($n=96$) и $28,89 \pm 3,90\%$ ($n=39$) соответственно, то есть меньше в 2,46 раза ($P < 0,001$).

В этом случае относительно низкая частота выявляемости истинного уrogenитального кандидоза ($28,89\%$) стала причиной достоверного снижения содержания *Lactobacillus spp.* в микрофлоре влагалища ($< 1 \times 10^4$ КОЕ/мл), в результате чего кислая среда в этом биотопе стала нейтральной, что привело к количественному увеличению патогенных и УПМ. Это привело к тому, что уrogenитальный кандидоз сопровождался глубокими дисбиотическими изменениями, состоянием, которое привело к персистенции патогена и создавало предпосылки развития рецидива. Если проанализировать цифры, полученные по высеваемости *Candida spp.* в монокультуре и в ассоциации с

другими микроорганизмами, то в 39 случаях выявлена монокультура и в 96 случаях *Candida spp.* была обнаружена в ассоциации с другими микроорганизмами, что совпало с большим выявлением истинного урогенитального кандидоза в сочетании с дисбиозом влагалища. Появление *Candida spp.* в ассоциации с другими УПМ было рекомендовано в качестве микологического критерия, определяющего прогноз формирования осложнений течения заболевания и перехода к рецидивирующему проявлению данной патологии.

При изучении урогенитального кандидоза у женщин были выявлены следующие аспекты, которые позволили определить раннюю диагностику, прогнозировать формирования осложнений и переход к рецидивирующей форме:

первый аспект, зуд и жжение во влагалище, чрезмерные беловатые выделения из влагалища и высевание микологическим методом в большом количестве ($>1 \times 10^4$ КОЕ/мл) *Candida spp.* являются основными клинико-микологическими признаками;

второй аспект, высокая выявляемость *Candida albicans* в качестве возбудителя по сравнению с *Non-albicans* (96,30% против 3,70%, $P < 0,001$);

третий аспект, выявление истинного урогенитального кандидоза во влагалище на фоне выявления *Candida spp.* более 1×10^4 КОЕ/мл, *Lactobacillus spp.* не менее 1×10^8 КОЕ/мл в 2,46 раза меньше, чем сочетание истинного урогенитального кандидоза с дисбиозом влагалища, на фоне высеваемости *Candida spp.* более 1×10^9 КОЕ/мл, *Lactobacillus spp.* менее 1×10^4 КОЕ/мл, патогенных и УПМ более 1×10^9 КОЕ/мл;

четвертый аспект, для ранней диагностики урогенитального кандидоза, определения тяжести течения заболевания и рецидивирующей формы нужно определить *Candida spp.* не только в виде монокультуры и ассоциации, но и в количественном отношении;

пятый аспект, рекомендация в виде клинико-микологических критериев прогнозирования осложнений урогенитального кандидоза и перехода в рецидивирующую форму таких признаков, как высеваемость *Candida spp.* более 1×10^4 КОЕ/мл, в ассоциации с УПМ более 1×10^9 КОЕ/мл и на этом фоне снижение *Lactobacillus spp.* менее 1×10^4 КОЕ/мл.

Эти аспекты позволяют дать прогноз осложнений урогенитального кандидоза у женщин, перехода к рецидивирующей форме. Показано, что определение не только качественных, но и количественных показателей *Candida spp.*, увеличение высеваемости патогенных и УПМ в ассоциации с *Candida spp.*, при снижении *Lactobacillus spp.* в качестве прогностического критерия актуальны для теоретической и практической медицины.

Четвертая глава диссертации «**Характеристика иммунологических аспектов урогенитального кандидоза у женщин фертильного возраста**» посвящена результатам исследования по изучению состояния иммунной системы у женщин с урогенитальным кандидозом.

Анализ результатов исследования гуморального иммунитета показал, что концентрация основных иммуноглобулинов в сыворотке крови были достоверно выше у женщин основной группы по сравнению с данными женщин контрольной группы (табл. 1). В частности, установлено, что уровень IgA в 1,30 раза достоверно выше в основной группе пациентов по сравнению с контрольными показателями ($P < 0,05$). Также наблюдалась тенденция к повышению концентрации IgM. Уровень IgG у пациенток значительно отличался, в 1,95 раза от данных женщин контрольной группы ($P < 0,001$). Повышение концентрации иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови указывает на наличие воспалительного процесса в организме, пусковые механизмы этого процесса имеют микробную природу.

Таблица 1

Показатели концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови женщин с урогенитальными кандидозами

Группы	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	IgE, МЕ/мл
Контрольная группа, n=20	1,22±0,07	1,02±0,07	8,01±0,21	24,46±1,05
Урогенитальный кандидоз, n=60	1,58±0,09*↑	1,17±0,08↑	15,65±0,23*↑	161,19±7,41*↑

Примечание: * - различия достоверны по отношению к данным контрольной группы ($P < 0,05-0,001$); ↑ - направление изменения.

Анализ уровня IgE показал, что у пациенток его уровень в 6,59 раза превышает показатели контрольной группы ($P < 0,001$), что свидетельствует о наличии сильного аллергического фона у обследованных женщин с урогенитальным кандидозом.

Следующим этапом наших исследований был анализ результатов исследования уровня про- и противовоспалительных цитокинов. Было выявлено, что уровень IL-4 у женщин с урогенитальным кандидозом был в 2,46 раза выше значений женщин контрольной группы, составляя в среднем 11,12±0,71 пг/мл - $P < 0,001$ (табл. 2). Как видно из представленных данных в табл. 2, урогенитальный кандидоз характеризовался высоким синтезом TNF- α , который в 11,27 раза превышал показатели контрольной группы ($P < 0,001$).

Таблица 2

Показатели цитокинового статуса в сыворотке крови у женщин с урогенитальным кандидозом

Группы	IL-4, пг/мл	TNF- α , пг/мл
Контрольная группа, n=20	4,52±0,25	4,11±0,08
Урогенитальный кандидоз, n=60	11,12±0,71*↑	46,31±1,59*↑

Примечание: * - значения достоверны по отношению к данным контрольной группы ($P < 0,05-0,001$); ↑ - направление изменения.

По нашему мнению, концентрация про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови варьирует в зависимости от течения воспалительного процесса, исхода заболевания в организме, если

концентрация одного из них выше другого, то этот результат свидетельствует о течении воспалительного процесса. Так, доказано, что на этапе получения биологического материала от больных проявлялось признаки выраженного воспалительного процесса. Этот доказанный аспект послужил для определения уровня развития кандидозов, прогноза исхода, а также для ранней диагностики заболевания. Учитывая данный факт определение IL-4 и TNF- α в сыворотке больных предложены в качестве дополнительных диагностических и прогностических иммунологических критериев.

Концентрация основных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови, обеспечивающих гуморальный иммунитет иммунной системы организма, была достоверно выше значений контрольной группы в обеих сравниваемых группах.

Концентрация IgA в основной группе и в группе сравнения показала достоверное увеличение по сравнению с показателями контрольной группы, это повышение составило 1,36 и 1,23 раза соответственно. Если по IgM цифры в 1-группе и контрольной группе достоверно отличались между собой (в 1,20 раза, $P < 0,05$), тогда как результаты 2-группы достоверно не отличались (в 1,10 раза, $P > 0,05$). Но, это не отрицало тенденцию данного иммуноглобулина к повышению. Было признано, что этот иммуноглобулин не имеет большого значения в диагностике, течении заболевания и прогнозе исхода урогенитальных кандидозов. Результаты изучения и анализа количества IgG также показали, что наблюдается тенденция, аналогичная вышеописанной. На равне с тем, что показатели 1- и 2-групп достоверно не отличались между собой, они были достоверно выше ($P < 0,001$) показателей контрольной группы, до 1,96 и 1,94 раза соответственно. Это состояние связано с гиперпродукцией IgG, основного иммуноглобулина сыворотки крови, в больших количествах в соответствии со стимуляцией антигенной агрессии. Резкое увеличение количества этого иммуноглобулина в сыворотке крови по сравнению с показателями контрольной группы рекомендовано в качестве диагностического и прогностического иммунологического критерия для урогенитальных кандидозов.

Обращает на себя внимание высокая концентрация IgE в сыворотке крови обследованных. В отличие от других иммуноглобулинов их количество отличалось не только от контрольных групп, но и между сравниваемыми группами. Показатели 1-группы были достоверно увеличены в 6,33 раза по сравнению с показателями контрольной группы (до $154,80 \pm 8,14$ нг/мл, $P < 0,001$), во 2-группе этот показатель был еще выше - $167,58 \pm 6,67$ нг/мл (в 6,85 раза $P < 0,001$). Было рекомендовано использовать уровень выявления IgE в качестве дополнительного иммунологического критерия, определяющего течение и прогноз исхода данного заболевания.

У больных с урогенитальным кандидозом, также определяли концентрацию С3 компонента комплемента (СЗС) и прокальцитонина в сыворотке крови, являющихся факторами неспецифической резистентности

организма. Исследованиями было доказано, что оба изученных параметра были достоверно высокими по отношению к показателям контрольной группы (табл. 3). Это состояние также является иммунологическим признаком привлечения обоих изученных факторов резистентности иммунной системы в патологический процесс.

Таблица 3

Сравнительные параметры факторов неспецифической резистентности у женщин с урогенитальным кандидозом

Группы	С3 компонент комплемента, г/л	Прокальцитонин, нг/мл
Контрольная группа, n=20	22,87±0,55	0,21±0,06
Первая группа, n=22	34,91±1,36* ↑	1,08±0,06* ↑
Вторая группа, n=38	35,45±1,02* ↑	0,96±0,05* ↑

Аналогичный результат наблюдался и по прокальцитонину, то есть значения пациентов были выше, чем у контрольной группы. Если показатели 1-группы были достоверно увеличены в 5,14 раза ($P < 0,001$) от показателей контрольной группы, то аналогичная тенденция роста наблюдалась и во 2-группе - в 4,57 раза ($P < 0,001$). Несмотря на то, что между сравниваемыми группами пациентов была небольшая разница, она достоверно не отличалась. Повышение прокальцитонина при урогенитальном кандидозе и его повышение по сравнению с нормальными значениями выявлено впервые и рекомендовано в качестве диагностического и прогностического критерия.

Выявлены про- и противовоспалительные цитокины при истинном урогенитальном кандидозе, где в качестве возбудителя выступала монокультура *Candida spp* (1-группа) и при ее сочетании в ассоциации с УПМ (2-группа). Выявлено, что концентрации обоих цитокинов (IL-4 и TNF- α) в сыворотке крови были значительно выше по сравнению с показателями контрольной группы (рис. 3). Если IL-4 определялся в 1-группе в 2,31 раза выше относительно показателей нормы, то во 2-группе этот показатель отличался еще больше, разница составила 2,62 раза ($P < 0,001$).

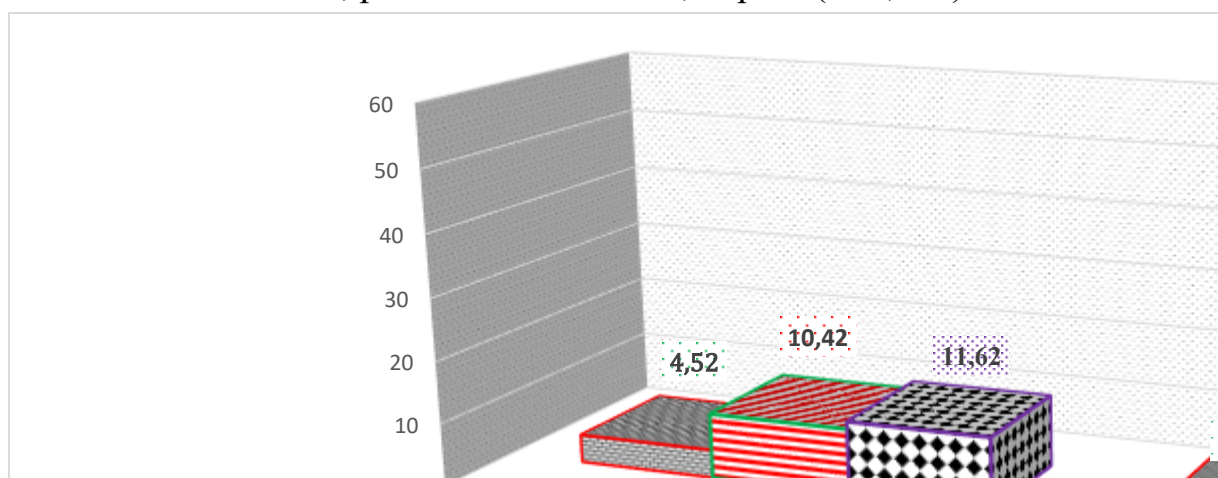


Рис. 3. Сравнительные показатели концентрации цитокинов у женщин с диагнозом урогенитальный кандидоз, пг/мл.

Это состояние показало, что гнойно-воспалительный процесс не имеет тенденции к уменьшению, одной из причин которого показано высокая концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Одним из таких цитокинов является TNF- α , количество которого достоверно повышено у больных женского пола - в 13,01 раза в 1-группе, во 2-группе этот показатель снизился по сравнению с 1-группой, а разница с контрольной группой достигла 9,52 раза ($P < 0,001$). Резкое повышение концентрации этих цитокинов показывает о силе деятельности иммунной системы, кроме того указывает о напряженности иммунной системы, а также об отсутствии тенденции к снижению гнойно-воспалительного процесса. Примечательно то, что впервые выявлена достоверная разница между 1- и 2-группами по всем показателям, в том числе по концентрациям IL-4 и TNF- α в сыворотке крови ($P < 0,05$).

Исследования показали, что во 2-группе, по сравнению с 1-группой, наравне с ярко выраженными симптомами заболевания, течение заболевания было длительным и склонным к рецидивам, а также имелся широкий спектр провоцирующих факторов. Но уровень провоспалительного цитокина было относительно низким, что связано с увеличением уровня противовоспалительных цитокинов в этой группе. Если во 2-группе количество IL-4 было достоверно выше, чем в 1- ($P < 0,05$), то по TNF- α наблюдалась обратная картина, концентрация этого цитокина была статистически значимо выше в 1-группе, чем во 2-группе. Оба цитокина (IL-4 и TNF- α) предложены в качестве дополнительных иммунологических критериев для практического здравоохранения при определении течения и прогнозирования исхода урогенитальных кандидозов у женщин.

Наравне с оценкой иммунологических аспектов урогенитального кандидоза, диагностированного у женщин, определены несколько аспектов, определяющих течение заболевания, диагностику и прогноз исхода:

во-первых, при оценке иммунного статуса женщин, больных урогенитальным кандидозом, достаточно определить только гуморальные иммунные факторы без определения клеточного иммунитета, эти показатели достаточны для оценки иммунного статуса;

во-вторых, доказано минимальное участие IgA и IgM, а также C3 компонента комплемента в патогенезе и прогрессировании данной нозологической единицы;

в-третьих, не выявлено достоверных межгрупповых различий показателей гуморального иммунитета при истинном кандидозе, вызванном только *Candida spp.* и при проявлениях вагинального дисбактериоза *Candida spp.*, в этих проявлениях не наблюдались различные иммунологические аспекты;

в-четвертых, установлено, что концентрация IgE в сыворотке крови была достоверно повышена в 6,33-6,85 раза по сравнению с показателями контрольной группы, это состояние свидетельствовало о повышенном аллергическом фоне в организме больного;

в-пятых, впервые при урогенитальном кандидозе выявлено повышение концентрации прокальцитонина в сыворотке крови в зависимости от направленности ее изменений, что рекомендовано как дополнительный диагностический критерий в диагностике этого заболевания и прогностический критерий определения прогноза исхода заболевания;

в-шестых, установлено, что при этом заболевании наблюдаются специфические изменения про- и противовоспалительных цитокинов, если при истинном кандидозе количество противовоспалительных цитокинов было низким, то противовоспалительных цитокинов - наоборот, а также были обнаружены межгрупповые различия. Это состояние позволило рекомендовать IL-4 и TNF- α в качестве диагностических и прогностических критериев.

Также в результате изучения и оценки иммунологических аспектов урогенитальных кандидозов были рекомендованы следующие диагностические и прогностические критерии для определения диагноза данного заболевания и прогноза его исхода (рис. 4): выявление и оценка IgG, IgE, прокальцитонина, IL-4 и TNF- α в сыворотке крови.

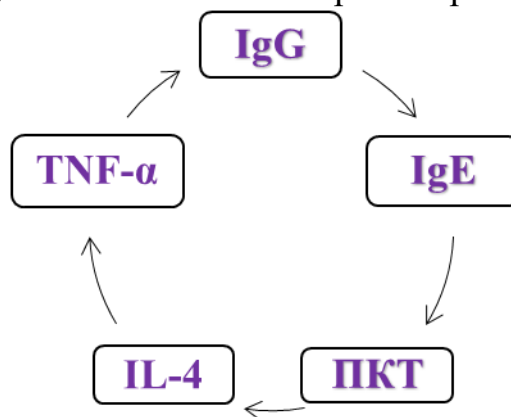


Рис. 4. Впервые рекомендуемые иммунологические диагностические и прогностические критерии диагностики урогенитального кандидоза и прогноза течения и исхода заболевания

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что основными клинико-микологическими симптомами урогенитального кандидоза являются жалобы больных на зуд и жжение во влагалище, выделение белесоватых вагинальных выделений, клинические симптомы в виде обильных выделений из влагалища, высеивание *Candida spp* ($>1 \times 10^4$ КОЕ/мл). Доказано, что выявление истинного урогенитального кандидоза в 2,46 раза реже, чем его сочетание с вагинальным дисбиозом.

2. Впервые доказано, что при урогенитальном кандидозе концентрация IgE в сыворотке крови женщин достоверно увеличилась в 6,33-6,85 раза, а прокальцитонин в 4,57-5,14 раза по сравнению с контрольной группой, выявлено, что это связано с встречаемостью *Candida spp* в виде возбудителя, с долгой персистенцией в организме и с продолжительной элиминацией.

3. При данной патологии межгрупповая разница по IL-4 составила 2,31-2,62 раза, по TNF- α 9,52-13,01 раза, впервые установлено различие между группами пациенток женского пола по параметрам цитокинов. Обнаружено, что, если при истинном кандидозе противовоспалительные цитокины имеют низкий уровень, то по провоспалительным цитокинам была обратная картина. Данная ситуация позволила рекомендовать IL-4 и TNF- α в качестве диагностических и прогностических критериев.

4. Обнаружение *Candida spp* $>10^4$ КОЕ/мл, в ассоциации с патогенными и УПИМ $>10^9$ КОЕ/мл, на этом фоне высеваемость *Lactobacillus spp* $<10^4$ КОЕ/мл, выявление резкого повышения сывороточных IgG, IgE, прокальцитонина, IL-4 и TNF- α были рекомендованы в качестве диагностических и прогностических клинико-микологических и иммунологических критериев, определяющих прогноз развития осложнений и перехода в рецидивирующую форму урогенитального кандидоза.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE BUKHARA
STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

NURALIEV FARID NEKKADAMOVICH

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERIZATION OF
UROGENITAL CANDIDIASIS AND DEVELOPMENT OF PROGNOSTIC
CRITERIA FOR DISEASE OUTCOME**

**14.00.36 - Allergology and immunology;
14.00.11 - Dermatology and venerology**

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION
OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHD) IN MEDICAL SCIENCES**

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan №B2022.3.PhD/Tib1174.

The dissertation was performed at the Bukhara state medical institute.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor	Musakhadzhaeva Dilaram Abdullaevna Doctor of biological sciences, Professor Vaisov Iskandar Adhamzhonovich Doctor of medical sciences
Official opponents	Azizov Bakhodir Sadikovich Doctor of medical sciences Polevshchikov Alexander Vitalyevich Doctor of biological sciences, Professor (Russian Federation)
Leading organization	Tashkent Pediatric Medical Institute

Defense will take place on «21» June 2023 at 14³⁰ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 at the Bukhara State medical institute (address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, A.Navoiy str.1. Phone/fax: (+99865) 223-00-50; Phone: (+99865) 223-17-53, e-mail: buhmi@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State medical institute (registered number 061). (Address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, A.Navoiy str.1. Phone: (+99865) 223-00-50)

Abstract of dissertation sent out on «7» June 2023 year
(mailing report № 10 on «7» June 2023 year)



A.Sh. Inoyatov

Chairman of the one-time Scientific Council on the basis of the Scientific Council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

N.N. Kazakova

Scientific secretary of the one-time Scientific Council on the basis of the scientific council for the award of academic degrees (PhD), dosent

B.Z. Hamdamov

Deputy Chairman of a one-time scientific seminar on the basis of the scientific council under the Scientific Council for the award of academic degrees, Doctor of medical Sciences

INTRODUCTION (abstract of (PhD) dissertation)

The aim of the research. Determination, evaluation of clinical and immunological characteristics of urogenital candidiasis and development of immunological diagnostic and prognostic criteria for the outcome of the disease

The objects of the study were 135 women of fertile age (19-49 years old) with urogenital candidiasis permanently residing in Bukhara and Khorezm regions of Uzbekistan.

The scientific novelty of the research is as follows:

For the first time, was proved the detection of true urogenital candidiasis (*Candida spp.* over 10^4 CFU/ml, *Lactobacillus spp.* over 10^8 CFU/ml in the vagina) in combination with vaginal dysbiosis in true urogenital candidiasis (*Candida spp.* over 10^9 CFU/ml, *Lactobacillus spp.* under 10^4 CFU/ml, the pathogen and UTI over 10^9 CFU/ml);

for the first time proved, in the serum of women diagnosed with urogenital candidiasis - significantly increased concentration of IgE in 6,33-6,85 times the concentration of procalcitonin in 4,57-5,14 times, it was found that this condition is associated with the emergence of *Candida spp.* as a pathogen, prolonged persistence in the body, continued elimination;

for the first time, it was found that there was a difference between the groups of female patients in terms of cytokine parameters, as, the intergroup discrepancy for IL-4 in urogenital candidiasis was 2.31-2.62 times, TNF- α was 9.52-13.01 times;

recommended, prognostic, clinical-diagnostic, mycological and immunological criteria in urogenital candidiasis *Candida spp.* over 10^4 CFU/ml, over 10^4 CFU/ml in association with the pathogen and UPM, *Lactobacillus spp.* under 10^4 CFU/ml in this background, progression of serum IgG, IgE, procalcitonin, IL-4 and TNF- α .

Implementation of the results of the study in practice. Based on the results obtained on the clinical and immunological characteristics of urogenital candidiasis and the development of prognostic criteria for the outcome of the disease:

approved methodological recommendations that allowed to evaluate the clinical and mycological effectiveness of the treatment of patients with urogenital candidiasis (Opinion of the Ministry of Health № 8n-r/470 from 23.11.2020). These guidelines allowed us to evaluate the clinical and mycological effectiveness of diagnosis and treatment of patients with urogenital candidiasis;

The obtained scientific results on clinical and immunological characteristics of urogenital candidiasis and development of prognostic criteria of the disease outcome were introduced into healthcare practice, in particular into the activities of Bukhara municipal maternity hospital and Khorezm regional branch of the Republican specialized scientific and practical medical center of dermatovenerology and cosmetology (Opinion of the Ministry of Health № 8n-z/279 dated August 7, 2021). The results of the study prevented complications and recurrences of urogenital candidiasis in women of fertile age through mycological diagnosis, assessment of clinical and mycological characteristics, establishment of

early diagnosis, improvement of treatment efficacy, and determination of immunological indices.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, a conclusion, and a list of references. The volume of the thesis is 104 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Нуралиев Ф.Н. Клиническая характеристика больных урогенитальными кандидозами // Биология ва тиббиёт муаммолари. – Самарқанд, 2018. - 99-102 б. (14.00.00; №19)
2. Нуралиев Ф.Н. Клинико-микологическая эффективность лечения больных урогенитальными кандидозами // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2019. - С.34-38. (14.00.00; №14)
3. Nuraliev F.N. Assessment of the effectiveness of clinical and mycological treatment of patients with urogenital candidiasis // Eurasian journal of medical and natural sciences. - 2022. - N4. - P.71-77 (Impact Factor 8.3).
4. Nuraliev F.N. Current Solutions for the Treatment of Patients with Urogenital Candidosis and Evaluation of Clinical and Mycologic Efficacy // Texas Journal of Medical Science. - 2023. - Vol. 16. - P.14-18 (Impact Factor 5.926).
5. Musakhodjaeva D.A., Nuraliev F.N. Characterization of Immunological Aspects of Urogenital Candidiasis in Women of Fertile Age // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2023. - N 13(2). - P.63-66. (14.00.00; №2).

II бўлим (II часть; II part)

6. Нуралиев Ф.Н. Чувствительность к противомикотическим препаратам возбудителей кандидозной инфекции // Modern science in the XXI century: main problems and stages of development. - Moscow, 2017. - P.118-121.
7. Нуралиев Ф.Н. Этиология кандидозной инфекции и чувствительность к противомикотическим препаратом // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Фармация: наука, образование, инновации и производство» (с международным участием). - Ташкент, 2017. - С.442-443.
8. Нуралиев Ф.Н. Общая характеристика и факторы, предрасполагающие к развитию кандидозной инфекции // “Тиббиётнинг долзарб муаммолари” Илмий-амалий анжуман материаллари. - Андижон, 2019. - 562-563 б.
9. Нуралиев Ф.Н. Оценка эффективности лечения больных урогенитальными кандидозами // Материалы II Международной конференции студентов и молодых учёных. - Бухара, 2020. - С.173-175.
10. Нуралиев Ф.Н. Основная структура больных и принципы диагностирования урогенитальными кандидозами // II - Международная научно-практическая конференция «Перспективы развития новых технологий в диагностике лечение в дерматовенерологии и дерматоонкопатологии». - Фергана, 2022. - С.100-103.

11. Нуралиев Ф.Н. Оценка эффективности клинического лечения больных урогенитальными кандидозами // «Проблемы и перспективы малоинвазивных технологий в медицине» Материалы научно-практической конференции. - Ургенч, 2022. - С.170.

12. Нуралиев Ф.Н. Урогенитал кандидозларни даволашнинг клиник ва микологик самарадорлигини ўрганиш // Тошкент фармацевтика институти 85 йиллигига бағишланган “Фармацевтика соҳасининг ҳолати: муаммолар ва истиқболлар” мавзусидаги III-халқаро илмий-амалий анжумани. - Ташкент, 2022. - 331-332 б.

13. Нуралиев Ф.Н. Оценка клинико-микологической эффективности лечения больных урогенитальными кандидозами // Методические рекомендации. - Ташкент, 2020. - 18 с.

14. Нуралиев Ф.Н. Урогенитал кандидоз билан касалланган беморларни даволашнинг клиник-микологик самарадорлигини аниқлаш дастури: ЭВМ дастур. - DGU 08800 04.08.2020 йилдан.

Автореферат “Дурдона” нашриётида тахрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.



Босишга рухсат этилди: 06.06.2022 йил. Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman» гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3,0 Адади: 100 нусха. Буюртма №304

Гувоҳнома АИ №178. 08.12.2010.

“Садриддин Салим Бухорий” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 65 221-26-45