

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
FARG‘ONA JAMOAT SALOMATLIGI TIBBIYOT INSTITUTI**

«TASDIQLAYMAN»
Sog‘liqni saqlash vazirligi
Ilmiy texnik kengashi raisi
_____ **Sh.K.Atadjanov**
«_____» _____ **2024 y.**

MADAMINOV FAXRIDDIN AXMADOVICH

**FARG‘ONA VILOYATI SHAROITIDA O‘PKANING COVID-19
ASSOTSIRLANGAN ASPERGILLYOZI**

(Monografiya)

Toshkent 2024

Madaminov Faxriddin Axmadovich

Farg‘ona viloyati sharoitida COVID-19 assotsirlangan o‘pkaning aspergillyozi. Monografiya- Farg‘ona: 2024. -97 bet

Mazkur ilmiy monografiyada COVID-19 tashxisi bilan reanimasiya va intensiv terapiya bo‘limlaridagi bemorlarda antibakterial terapiya samarasizligi, qon tupurish, saturatsiya ko‘rsatkichlari past saqlanib turishi, tana xarorati yuqori darajada saqlanib turishi opportunistik invaziv aspergillyozda asosiy klinik omillari ekanligi, COVID-19 bilan xastalangan bemorlarda invaziv aspergillyozni qo‘shilishi, bemorlarda limfotsitopeniya ($CD4 < 350$) mavjudligi, xamda yuqori dozalarda steroid va antibakterial dori vositalarni qabul qilinishi sababli rivojlanishi asoslangan. COVID-19 bilan xastalangan asoratli bemorlarning qon zardobi, balg‘ami va bronxioalveolyar lavaji suyuqliklarida *Aspergillus spp.* galaktomannan antigenini aniqlash asosida kasallikni erta tashxislash yo‘li ekanligi ilmiy asoslangan. COVID-19 tashxisi bilan reanimasiya va intensiv terapiya bo‘limlarida uzoq muddat davolanayotgan bemorlarda *Aspergillus spp.* zamburug‘lariga tekshirish tavsiya etilishi, COVID-19 bemorlarini kuzatayotgan klinisistlar invaziv o‘pka aspergillezi rivojlanishiga nisbatan hushyor bo‘lishlari va yondosh infeksiyani aniqlash uchun klinik material namunalarini har tomonlama tahlil qilishlari zarur.

Monografiya COVID-19 bemorlarini tashxislash va davolash masalalari bilan shug‘ullanadigan infeksionistlar, virusologlar, klinik mikologlar, reanimatolog va pulmonologlar uchun mo‘ljallangan.

TAQRIZCHILAR:

V.O. Yoqubov

-Farg‘ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti
Epidemiologiya va yuqumli kasalliklar, hamshiralik ishi
kafedra katta o‘qituvchisi, t.f.n.

E.S. Abdumutalova

-Viloyat OITSga qarshi kurashish markazi bosh vrachi, PhD

MUNDARIJA

KIRISH.....	4
I BOB. COVID-19 NING INVAZIV ASPERGILLYOZ BILAN BOG‘LIQLIK MUAMMOSI DOLZARBLIGI HAQIDAGI ZAMONAVIY TUSHUNCHALAR. ADABIYOTLARNI SHARHI	14
§1.1. Immunitet yetishmovchiligi va immunitet tanqisligi bemorlar tushunchasi...	14
§1.2. Immunitet tanqisligi bemorlarning asosiy guruhlari.....	17
§1.3. Immunitet tanqisligi bemorlarda invaziv mikozlar. Invaziv aspergillyoz.....	23
§1.4. COVID-19 va uning assotsiantlari xronobiologik jihatlari.....	31
§1.5. COVID-19 infeksiyasining ehtimoliy kelajagi	33
§1.6. Bob xulosasi.....	34
II BOB. O‘RGANILGAN MATERIALNING XUSUSIYATLARI VA ISHLATILGAN USULLAR.....	36
§2.1. Tadqiqot materiallari	36
§2.2. Tadqiqot usullari	37
III BOB. INVAZIV ASPERGILLYOZGA RATSIONAL YONDASHUVLAR VA COVID-19 BEMORLARIDA UNI TASHHISLASH NATIJALARI.....	43
§3.1. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IA ni aniqlash chastotasi va turli omillarning roli	43
§3.2. Covid-IA assotsiatsiyasini aniqlashning xronobiologik jihatlari	46
§3.3. Kasalxona palatalarining Aspergillus bilan ifloslanishining COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IA rivojlanishiga ta’siri.....	48
§3.4. Covid-IA assotsiatsiyasi bilan og‘rigan bemorlarning patologik materiallarini mikologik tadqiqotlar natijalari	51
§3.5. Bob xulosasi	51
IV BOB. COVID-19 BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDA KLINIK KECHISHINING XUSUSIYATLARI, RATSIONAL DAVOLASH VA INVAZIV ASPERGILLYOZNING OLDINI OLISH.....	53
§4.1. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda invaziv aspergillyozni ratsional davolash.....	53

§4.2. Qonning asosiy parametrlari bo'yicha terapiya samaradorligini baholash	55
§4.3. Bob xulosasi	62
V BOB. COVID-19 BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA INVAZIV ASPERGILLYOZNI TASHHISLASH VA DAVOLASH ALGORITMLARI.....	65
§5.1. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IA diagnostikasi algoritmi.....	65
§5.2. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda invaziv aspergillyoz uchun antimikotik terapiya algoritmi.....	69
§5.3. O'zbekistonda invaziv aspergillyoz bilan assotsiatsiyalangan COVID-19 klinik holatining birinchi tavsifi	72
§5.4. Bob xulosasi	76
XOTIMA.....	78
XULOSALAR.....	86
AMALIY TAVSIYALAR	88
FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI	89
SHARTLI BELGILAR VA ATAMALAR RO'YXATI	104

KIRISH

Monografiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. COVID-19 pandemiyasi butunjahon sogʻliqni saqlash tizimiga bemorlarga oʻz vaqtida samarali tibbiy xizmat koʻrsatish zarurati bilan bogʻliq boʻlgan vazifalarni qoʻydi. Yangi oʻta xavfli SARS-CoV-2 qoʻzgʻatuvchisining paydo boʻlishi ushbu virus va patogen zamburugʻlar (*Aspergillus*) oʻrtasida, birinchi navbatda immuntanqisligi bor bemorlarda kasallikni etiologik omili nuqtai nazaridan ustunlik borasidagi raqobatning sezilarli darajada ortishiga olib keldi. Natijada, ogʻir kechuvchi va koʻpincha ogʻir asoratlar bilan bogʻliq zotiljamning rivojlanish xavfi sezilarli darajada ortib, bu esa oʻz navbatida takomillashgan diagnostika usullarini ishlab chiqish, samarali davolash va bunday patologik holatlarning oldini olish choralarini tadbiq etish muhimligini asoslaydi.

JSST rahbari 2023 yil 5 may kuni COVID-19 pandemiyasining sogʻliqni saqlash sohasidagi favqulodda holat sifatida tugatilganligini eʼlon qildi, lekin bu endi kasallik global tahdid solmasligini anglatmaydi, deb alohida taʼkidladi¹.

Koronavirus infeksiyasi turli guruhdagi insonlarga turli darajada taʼsir koʻrsatadi. Yuqtirganlarning koʻpchiligida kasallik yengil yoki oʻrta ogʻir darajada kechadi, hamda ularga kasalxonaga yotqizish talab qilinmaydi. Biroq, bemorlarning deyarli 20 foizida kasallik ogʻir va oʻta ogʻir darajada kechishi qayd etiladi. Aynan ular kasallikning oʻlim xavfini taʼminlaydilar va yanada koʻproq eʼtibor talab qiladilar. Kasallikning bunday rivojlanishi, ayniqsa, keksa yoshdagi (60 yoshdan oshgan), immuniteti zaif va qoʻshimcha surunkali kasalliklarga chalingan bemorlarga xosdir. Bulardan asosan RITBlarida poliorgan yetishmovchiligi bilan davolanayotgan bemorlar koʻproq kasallanishiga olib keladi. Immuntanqisligi tufayli ular koʻplab opportunistik kasalliklardan, birinchi navbatda, koʻproq oʻpkani zararlovchi invaziv aspergillyozdan (IA) aziyat chekishadi.

Shuni taʼkidlash kerakki, invaziv mikozlarni tashxislash, davolash va profilaktikasi uchun turli standartlar va protokollar ishlab chiqilganiga,

¹ <https://www.who.int/news-room/speeches/item/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023>.

tashxislashning yanada samarali usullari joriy etilganiga qaramay, butun dunyoda zamburug‘li kasalliklar bilan kasallanishning ko‘payishi kuzatilmoqda. Mikozlarning chastotasi, ham ular bilan asoslangan o‘lim darajasi tez sur‘atlar bilan o‘sib bormoqda. Shu bilan birga, O‘zbekiston Respublikasida immuntanqisligi bor bemorlarda invaziv mikozlar muammosi to‘liq o‘rganilmagan. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda mikotik zararlanishlarning tarqalishi haqida deyarli hech qanday ma’lumot yo‘q, ushbu asoratlarni tashxislash va oldini olishni takomillashtirish bo‘yicha tadqiqotlar yetarli emas, ularning klinik kechishining qiyosiy tahlili o‘tkazilmagan va davolash samaradorligi to‘g‘ri baholanmagan. Shu munosabat bilan Farg‘ona viloyati misolida O‘zbekistonda bunday tadqiqot o‘tkazish juda dolzarb hisoblanadi.

Bajarilgan monografiya tadqiqoti, shubhasiz, O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining aholiga ixtisoslashtirilgan tibbiy xizmatlar ko‘rsatish sifatini oshirish, profilaktika, diagnostika va davolashning zamonaviy usullarini joriy etish bo‘yicha 2017 yil 20 iyundagi PQ-3071-son “2017-2021 yillarda O‘zbekiston Respublikasi aholisiga ixtisoslashtirilgan tibbiy yordamni yanada rivojlantirish chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi² Qarori, 2017-2021 yillarda mamlakatni rivojlantirishning beshta ustuvor yo‘nalishi bo‘yicha harakatlar strategiyasi, 2022 yil 28 yanvardagi (PF-60-son) yangi O‘zbekistonni 2026 yilgacha rivojlantirish strategiyasi va ushbu sohada qabul qilingan boshqa normativ-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni bajarishga xizmat qiladi. Ushbu loyihada avvalgi strategiyaning ahamiyatini yo‘qotmaydigan barcha dolzarb maqsad va vazifalar amalga oshirilishi va ularga erishish kerakligi aytilgan.

² O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 28.01.2022y kunidagi “2022-2026 yillarda Yangi O‘zbekiston rivojlanish strategiyasi to‘g‘risida”gi 60 sonli Farmoni.

I BOB. COVID-19 NING INVAZIV ASPERGILLYOZ BILAN BOG'LIQLIK MUAMMOSI DOLZARBLIGI HAQIDAGI ZAMONAVIY QARASHLAR.

Hozirgi vaqtda organizmdagi deyarli barcha jarayonlar va birinchi navbatda patologik jarayonlar ma'lum darajada immunitet buzilishi bilan bog'liqligi ma'lum. Immun tizimi organizmdan ekzogen va endogen kelib chiqadigan antigenik tabiatli begona moddalarni tanib olish va yo'q qilish orqali tug'ma (neytrofillar, monositlar/makrofaglar, dendritik hujayralar, NK va NKT limfotsitlar) va orttirilgan immunitet (hujayra va gumoral immunitet reaksiyasiga javob beradigan T va B hujayralari) omillari yordamida normal gomeostazning saqlanishini ta'minlaydi [22; 119-121-b., 25; 392-397-b., 42; 21-48-b., 43; 40-45-b.].

§1.1. Immunitet yetishmovchiligi va immunitet tanqisligi mavjud bemorlar haqida tushuncha

Immunitet tizimiga noqulay omillar ta'siri immunitet holatining buzilishiga va immunitet yetishmovchiligi (IY) rivojlanishiga olib kelishi mumkin. IY immunitet tizimining ichki muhitidan tanib olish, yo'q qilish va genetik jihatdan begona vositalarni, birinchi navbatda mikrobial kelib chiqishni "eslab qolish" qobiliyatining yetishmasligini anglatadi va infeksiyalarga sezuvchanlikning kuchayishida muhim ahamiyatga ega ekanini namoyon qiladi. Immunitet bilan bog'liq eng keng tarqalgan patologiyalarga quyidagilar kiradi: immunitet tanqisligi holatlari (ITH), allergik, autoimmun va limfoproliferativ kasalliklar [22; 119-121-b., 34; 41-b., 43; 40-45-b., 72; 44-50-b.].

ITH birlamchi va ikkilamchi immunitet tanqisligi holatlariga, shuningdek, ikkinchisiga bog'langan immunitet tanqisligi holatlariga bo'linadi. Birlamchi ITH immunitet tizimidagi bir yoki bir nechta tarkibiy qismlarning genetik nuqsonlari bilan bog'liq tug'ma doimiy kasalliklar bilan belgilanadi. Ularning klinik ko'rinishi takroriy va surunkali takrorlanadigan yuqumli kasalliklarning mavjudligi bilan tavsiflanadi. Birlamchi ITH ning ayrim shakllarida allergiya, autoimmun kasalliklar va bir qator xavfli o'smalarning rivojlanishi ko'payadi [22; 119-121-b., 34; 41-b.].

Ikkilamchi immunitet yetishmovchiligi (IYY) - bu postnatal davrda yoki kattalarda, immun tizimi hujayralarining differentsiatsiyasi, ko'payishi va moslashish jarayonlarining buzilishi natijasida rivojlanadigan va genetik nuqsonlarning natijasi bo'lmagan immunitet tizimining ishlashining buzilishi hisoblanadi. IYY, odatda, immunitet tizimining dastlab funksiyasi normal odamlarda hosil bo'ladi va uning himoya vazifalarining pasayishi, immunitet komponentlari o'rtasidagi tartibga solish munosabatlarining buzilishi bilan tavsiflanadi [25; 392-397-b., 43; 40-45-b.].

Zamonaviy ma'lumotlarga ko'ra, inson patologiyalarining uchdan biridan ko'prog'i IYY fonida sodir bo'ladi. Ular kasallik kechishining og'irligini, terapiyaning samarasizligi, takrorlanish tezligini va noqulay prognoz ehtimolini aniqlaydi. IYY mavjud bo'lganda, allaqachon mavjud bo'lgan surunkali yuqumli (yoki allergik) kasallikning og'irligi sezilarli darajada oshadi, tiklanish sekinlashadi va asoratlarning rivojlanish ehtimoli oshadi. Bunday bemorlar ko'pincha immunitet tizimining faoliyatini normallashtiradigan qo'shimcha terapiyaga muhtoj bo'ladi [22; 119-121-b., 25; 392-397-b.].

IYY ning uchta asosiy shaklini farqlanadi:

- Orttirilgan – immunitet tizimining shikastlanishi, masalan, OIV infeksiyasi sharoitida rivojlanadi;

- Indutsiyalangan – immunitet tizimiga salbiy ta'sirlar bilan asoslanadi: radiatsion, kimyoviy (shu jumladan xavfli kasalliklar uchun kimyoterapiya), immunodepressiv va immunosuppressiv xususiyatlarga ega bo'lgan dori-darmonlarni uzoq muddat qo'lanilishini talab qiladigan og'ir neyroendokrin, metabolik va boshqa kasalliklarning mavjudligi;

- Spontan – hech qanday ko'rinarli sabablarsiz rivojlanadi va tez-tez takrorlanadigan yiringli-yallig'lanish kasalliklari va turli xil sabablarga ko'ra yuqumli qo'zg'atuvchilar (odatda, opportunistik mikroorganizmlarga tegishli bo'lgan bakteriyalar, viruslar, zamburug'lar) shaklida immunitet yetishmovchiligining klinik belgilari mavjudligi bilan tavsiflanadi. Bu klinik amaliyotidagi eng keng tarqalgan shakl hisoblanadi [25; 392-397-b., 43; 40-45-b.].

IYY immunitet tizimining ham qaytmas va qaytar buzilishlari bilan yondosh kechishi mumkin. Birinchi variant OIV infeksiyasi, ionlashtiruvchi nurlanishning haddan tashqari dozalarining ta'siri, qon shakllantirish tizimiga toksik ta'sir (dorivor agranulotsitozlar, limfotoksik ta'sirga ega dorilar), limfoproliferativ va boshqa xavfli kasalliklar, og'ir bakterial, virusli, zamburug' kasalliklar bilan immun tizimining qaytmas zararlanishi (sil kasalligi, virusli gepatit, tizimli mikozlar) da kuzatiladi. Immunitet tizimining qayta tiklanadigan disfuntsiyasiga ega bo'lgan IYY lar muvozanatlashmagan holda ovqatlanuvchi (ochlik, ayrim oziq-ovqat tarkibiy qismlarining yetishmasligi) shaxslarda, o'tkir va surunkali stress ta'sirida, endokrin patologiyada (qandli diabet, qalqonsimon bez kasalliklari va boshqalar), antibiotiklar, sitostatiklar, glyukokortikoidlar, immunodepressantlar bilan uzoq muddatli terapiya o'tkazilganda, organ va to'qimalarni ko'chirib o'tkazishdan keyin, tashqi muhit salbiy omillarining ta'sirida, shu jumladan antropogen tabiatli salbiy omillar (radiatsiya ta'siri, kimyoviy omillar, ksenobiotiklarning ta'siri va boshqalar) bo'lgan shaxslarda shakllanishi mumkin [25; 392-397-b., 42; 21-48-b., 43; 40-45-b.].

Shuni ta'kidlash kerakki, IYY mustaqil kasalliklarga taalluqli emas, alohida nozologik shaklda ajralib turmaydi va har qanday inson patologiyasi fonida rivojlanishi mumkin. IYY – bu sof klinik tushuncha bo'lib, uning eng muhim belgisi turli xil etiologiya va lokalizatsiyali yuqori infeksiyon kasallanish va bemorda mavjud kasallik bo'yicha buyurilgan standart terapiyadan keyin klinik samara kuzatilmaganligi hisoblanadi. IYY ning boshqa klinik alomatlari:

- O'RVI bilan tez-tez kasallanish (yiliga 5 martadan ko'p);
- Gerpetik infeksiyaning tez-tez huruj qilishi;
- uzoq muddatli subfebrilitet;
- limfadenopatiya.

Biroq, bu belgilarning hech biri IYY ga xos emas, bundan tashqari, ko'pincha bu belgilar butunlay boshqa kasalliklarning mavjudligi bilan, turli patogenezlilar bilan bog'liq bo'lishi mumkin va diagnostika va terapiyaga individual yondashuvlarni talab qiladi. Shunday qilib, IYY ning mavjudligi masalasi faqat shunday holatlarda

ko'tarilishi mumkinki, bunda yuqori darajadagi infeksiyon kasallanish asosiy kasallik uchun yetarli patogenetik terapiya olgan bemorlarda qayd etiladi [42; 21-48-b., 43; 40-45-b.].

§1.2. Immunkomprometiv bemorlarning asosiy guruhlari

Zamonaviy sharoitda bemorlarning soni, kechishining og'irligi, shuningdek terapevtik yondashuvlarning murakkabligi va prognozning ehtimoliy noxushligi bo'yicha IIY bilan og'irlashgan immunkomprometiv bemorlarning uchta guruhi eng katta klinik ahamiyatga ega. Bular OIV infeksiyasi bo'lgan bemorlar, gemoblastozli bemorlar va, shu jumladan, COVID-19 bilan kasallangan bemorlar [19; 148-246-b., 22; 119-121-b., 34; 41-b., 77; 7-14-b.].

OIV – infeksiyasi. Odam immunitet tanqisligi virusi (OIV) global sog'liqni saqlashning eng muhim muammolaridan biri bo'lib qolmoqda, u allaqachon 34 milliondan ortiq inson hayotiga zomin bo'lgan. Dunyo bo'ylab 37 milliondan ortiq odam ushbu virusni yuqtirgan va ularning soni muttasil o'sib bormoqda (JSST, 2021). Qo'zg'atuvchi immunitet tizimining birlamchi shikastlanishi va aniq nomoyon bo'ladigan ikkilamchi immunitet tanqisligi rivojlanishi bilan bog'liq yuqumli kasallikni keltirib chiqaradi, uning fonida shartli-patogen va patogen bo'lmagan mikroflora faollashadi. Kasallik fazali kechishga ega. Kasallikning aniq namoyon bo'lgan klinik ko'rinishlari davri orttirilgan immunitet tanqisligi sindromi (OITS) deb nomlangan, ammo hozirda JSST tavsiyasiga ko'ra "OIV-infeksiyasi" atamasi qabul qilingan [53; 89-94-b., 62; 141-149-b., 63; 220-b., 80; 310-319-b., 83; 160-165-b.].

OIVning asosiy nishoni bo'lib CD4 retseptorlarini tashuvchi t-limfotsitlar hisoblanadi. Bunda OIV qobig'i gpl20 glikoproteinining CD4 oqsil-retseptorlari bilan o'ziga xos o'zaro ta'siri ro'y beradi. Ushbu oqsil nafaqat xelper-induktorlar bo'lgan T-limfotsitlarining yuzasida, balki makrofaglar, monositlar, astrositlarda ham mavjud, faqat anchagina oz miqdorda. Hujayraga kirgandan so'ng, virus o'zining RNKsi namunasi bo'yicha revertaza yordamida DNKni sintez qilib, u

otaliq-hujayra genomiga teriladi (CD4-limfotsitlar) va u yerda provirus holatida umrbod qoladi [50; 4-11-b., 78; 169-174-b.].

OIV infeksiyasi bo'lgan bemorlarda T-limfotsitlarning zararlanishi bilan bir qatorda, barcha sinflardagi immunoglobulinlar, ayniqsa IgG va IgA sintezining kuchayishi va keyinchalik immunitet tizimining ushbu segmentining yemirilishi bilan boradigan B-limfotsitlarning poliklonal faollashuvi kuzatiladi. T-xelperlarning parchalanishi immunitetning chuqur buzilishiga olib keladi. T-limfotsitlar (CD4 hujayralari) soni kamayishining sababi nafaqat virusning to'g'ridan-to'g'ri sitopatik ta'siri, balki ularning infeksiyalanmagan hujayralar bilan birlashishi ham hisoblanadi. T-xelperlar/T-suprtessorlar nisbati kamayadi. U me'yor 1,4-2,0 bo'lgan holda 1,0 (0,5 – 0,005) dan kam bo'lib qoladi. Immunitet jarayonlarini tartibga solishning buzilishi, shuningdek, α -interferon, β 2-mikroglobulin darajasining oshishi, IL-2 darajasining pasayishi bilan namoyon bo'ladi. Immunitet tizimining chuqur dezintegratsiyasi natijasida, ayniqsa T-limfotsitlar (CD4) soni 1 mkl qonda 400 hujayraga yoki undan kam kamayganda (me'yor-800-1000 hujayra/ml), tananing turli muhitlarida virionlar sonining sezilarli darajada ko'payishi bilan OIVning nazoratsiz replikatsiyasi qo'zg'atiladi [10; 153-154-b., 21; 37-42-b.].

Shuni ta'kidlash kerakki, OIVning o'zi inson hayotiga bevosita taxdid solmaydi. Ammo ortib borayotgan immunodepressiya fonida ($CD4 < 200$) og'ir progressiv kasalliklar rivojlanib, ular normal ishlaydigan immunitet tizimiga ega bo'lgan odamda uchramaydi. JSST ularni OITS-marker yoki OITS-indikator kasalliklari deb belgiladi. Sodda bakteriyalar, mikroskopik zamburug'lar tomonidan qo'zg'atilgan bu kasalliklar ko'pincha o'limga olib keladi. Chuqur mikoziyalar (kandidoz, aspergillyoz, kriptokokkoz) sezilarli chastotasi va og'ir kechishi tufayli OITS bilan bog'liq holatlar orasida yetakchi rol o'ynaydi. Ularning chastotasi 70-85% ga yetadi. Ular nafaqat manifest davrida, balki OIV infeksiyasining yashirin bosqichida ham kuzatilishi mumkin [2; 41-46-b., 6; 34-38-b., 8; 13-20-b., 27; 277-b., 33; 10-19-b., 44; 278-279-b., 50; 4-11-b., 62; 141-149-b., 64; 131-132-b., 77; 7-14-b., 119; 287-287-b.].

Gemoblastozlar. OIV infeksiyasi bilan bir qatorda, ikkilamchi immunitet tanqisligiga olib keladigan va immunitet yetishmovchiligi bemorlarning qatorini sezilarli darajada to'ldiradigan yana bir muhim kasalliklar guruhiga qon hosil bo'lish tizimining onkologik kasalliklari – gemoblastozlar kiradi. Bu qon hosil bo'luvchi va limfa to'qimalarining shikastlanishi bilan tavsiflangan xavfli o'sma kasalliklari hisoblanadi [19; 148-246-b., 41; 457-470-b., 53; 89-94-b.].

Gemoblastozlar 2 guruhga bo'linadi:

- qon shakllantiruvchi to'qimalarni, miyeloproliferativ patologiyalarni yoki leykemiya diffuz zararlaydigan tizimli kasalliklar (suyak iligining birlamchi shikastlanishi bilan kechadigan qon shakllantiruvchi to'qimalarning xavfli o'smalari);

- mintaqaviy kasalliklar, gematosarkomalar yoki limfomalar (asosan limfa tugunlarida to'planadigan suyak iligidan tashqaridagi hajmdor shishlar) [41; 457-470-b.].

Rivojlanish davomida leykemiya va gematosarkoma bir-biriga aylanishi mumkin. Leykemiya o'tkir va surunkali bo'lib, ular o'z navbatida miyeloproliferativ va limfoproliferativga bo'linadi. Gematosarkoma guruhiga limfogranulomatoz va limfogranulomatoz bo'lmagan/xojkins bo'lmagan limfomalar kiradi. Kasalliklar polietiologik xususiyatga ega, ularning rivojlanishi quyidagi omillar ta'siriga bog'liq:

- Irsiyat (oilada leykemiya mavjud bo'lganda, irsiy immunitet nuqsonlari, xromosomalarning o'z-o'zidan uzilishi bilan patologiyalar, jinsiy xromosomalarning ajralmasligi);

- Mutagen omillar (ekzo - va endogen);

- Ionlashtiruvchi nurlanish;

- Kimyoviy kantserogenlar (benzol, sitostatik dorilar);

- Viruslar (Epshtein-Barr, birinchi tupdagi leykoz T-limfotsitar virusi) [41; 457-470-b.].

Gemoblastozlarning namoyon bo'lishi, O'RVI ga o'xshash o'tkir yoki latent y'ani sekin bo'lishi mumkin. Kasalliklar quyidagi tipik sindromlar shaklida yuzaga kechadi:

- intoksikatsion (isitma, charchoq, terlash, asteniya);
- proliferativ (chov, qo'ltiqosti, bo'yin limfa tugunlari, shuningdek jigar va taloq, suyak iligining, kattalashuvi);
- gemorragik (teri va shilliq osti qon ketishi, burun, milkdan qon ketishi, oshqozon-ichak trakti, DVS-sindrom);
- anemik;
- yuqumli asoratlarning sindromi (pnevmoniya, shifoxona ichi infeksiyalar, ikkilamchi immunitet tanqisligi fonida septitsemiya) [19; 148-246-b., 27; 277-b.].

Gemoblastozlar bilan kasallanish tarkibida o'tkir leykemiya yetakchi o'rinni egallaydi, bu ularning umumiy sonining yaqin uchdan bir qismini tashkil qiladi. Erkaklar ayollarga qaraganda tez-tez kasal bo'lishadi. Bunda, kasallikning 2 ta eng yuqori cho'qqisi qayd etilgan: 3-4 va 60-69 yoshda [19; 148-246-b., 41; 457-470-b.]. Leykemiya turli yosh guruhlarida turli chastotalarda uchraydi. Masalan, o'tkir miyeloblastik leykemiya 20-30 yoshdagi odamlarga xosdir, surunkali miyeloblastik leykemiya 40-50 yoshda, surunkali limfoblastik va tukli hujayrali leykemiya katta yoshli va keksa yoshdagi shaxslarga xos bo'ladi [19; 148-246-b., 24; 18-b., 27; 277-b.].

Leykozlarning etiologiyasi haligacha to'liq aniqlanmagan. Ularning onkogenlar va maxsus xromosoma mutatsiyalarining rivojlanishida ma'lum bir rol o'ynashi ko'rsatilgan bo'lib, u o'zgargan qon hujayralarining haddan tashqari ko'payishiga olib keladi. Ular asta-sekin normal qon shakllantiruvchi hujayralarni siqib chiqaradi va sitopeniyalar rivojlanishiga olib keladi. Bu qon ketishining ko'payishiga, qon ketishiga, tananing umumiy zaifligiga, turli yuqumli asoratlarning qo'shilishi bilan immunitetni so'nirishga olib keladi [19; 148-246-b., 24; 18-b., 41; 457-470-b., 57; 534-540-b.].

Butun dunyoda gemoblastoz bilan kasallanish o'sib bormoqda va shunga mos ravishda ular keltirib chiqaradigan asoratlarning chastotasi ortib bormoqda. Mazkur

patologiyaga xos bo'lgan ikkilamchi immunitet tanqisligi mikotik infeksiyalarning rivojlanishini sezilarli darajada kuchaytiradi. Bunda, mikozlar bemorlarni nafaqat o'sma jarayonining terminal bosqichida, balki remissiya davrida ham zararlaydi. Ularni o'tkir leykemiyalarda ham, va shuningdek limfomalarda, limfogranulomatozda, surunkali limfoleykozda, katta o'smalarda, gematopoetik qon hujayralari va alohida organlarni ko'chirib o'tkazishda ham aniqlanadi. Shu bilan bir vaqtning o'zida, qo'zg'atuvchilarning tizimli antimikotik dorilarga chidamliligi oshadi [2; 41-46-b., 13; 5-18-b., 37; 55-61-b., 40; 62-71-b., 65; 49-61-b., 66; 41-46-b., 84; 1067-1075-b.].

Onkogematologik bemorlarda eng muhim mikotik infeksiyalar jumlasiga aspergillyoz kiradi. Aspergillus turidagi mog'or zamburug'lari etiologik agentlar hisoblanadi: *A. fumigatus* (70-90 % holatda), *A. flavus*, *A. niger* va boshqalar. Qo'zg'atuvchilarning tur spektrining kengayishi an'anasi qayd etiladi. Kasallanish chastotasi o'tkir leykozlarda 5-24 % ni, suyak iligining allojenik transplantatsiyasida – 4-9 %, suyak iligining gematopoetik o'sish omillarisiz autologik transplantatsiyasida – 0,5-6 %, gematopoetik o'sish omillari bilan bo'lganda – 1% dan kam, jigar transplantatsiyasida – 1,5-10% ni tashkil qiladi [24; 18-b., 70; 233-238-b., 77; 7-14-b., 96; 163-167-b.]. Gemoblastozlarda opportunistik mikozlar sifatida kriptokokkoz [2; 41-46-b., 11; 340-b., 66; 41-46-b.] va kandidozlar [40; 62-71-b., 47; 27-31-b., 65; 49-61-b.] ham muhim rol o'ynaydi.

COVID-19. Dunyoda o'ta xavfli yangi qo'zg'atuvchi – COVID-19 (SARS-CoV-2) ning paydo bo'lishi ushbu virus va patogen zamburug'lar (aspergillar, kandidalar, *Mucor* turidagi zamburug'lari) o'rtasida sezgir, birinchi navbatda immunitet yetishmovchiligi bemorlarning zararlanishi uchun raqobatning sezilarli darajada oshishiga olib keldi. Natijada, og'ir kechuvchi va ko'pincha noqulay prognoz bilan bog'liq pnevmoniya rivojlanishi xavfi sezilarli darajada oshdi, bu esa bunday bemorlarga ehtiyotkorlik bilan munosabatda bo'lish zarurligini taqozo qiladi [16; 233-b., 49; 671-676-b., 52; 201-209-b., 76; 132-135-b., 87; 99-b., 109; 1473-b., 127; 1059-b., 140; 1-b.].

Koronavirusning kirish yo‘llari – yuqori nafas yo‘llarining epiteliysi va oshqozon-ichak epiteliyositlari hisoblanadi. Infeksiyaning dastlabki bosqichi bo‘lib, qo‘zg‘atuvchining II tipdagi angiotensinga aylantiruvchi ferment (APF2) retseptorlari bo‘lgan nishon-hujayralarga kirib borishi hisoblanadi. 2-toifa hujayra transmembrana serin proteazasi (TSP 2) SARS CoV 2 ni hujayraga kiritish uchun zarur bo‘lgan S-oqsilini faollashtirish orqali virusning APV 2 bilan bog‘lanishiga yordam beradi. APF2 inson hujayralarining ko‘p turlarining sitoplazmatik membranasi, shu jumladan o‘pkada II turdagi alveolyar hujayralarda, ingichka ichak enterotsitlarida, arteriya va tomirlarning endotelial hujayralarida, arteriyalarning silliq mushak hujayralarida, turli organlarning to‘qimalarida makrofaglarda joylashgan [16; 233-b., 76; 132-135-b., 90; 2736-2743-b., 108; 528-534-b., 121; 762-768-b.].

Virusning nukleokapsid oqsili so‘lak bezlari, oshqozon, o‘n ikki barmoqli ichak va to‘g‘ri ichak, siydik yo‘llari, ko‘z yoshi suyuqligi, sperma, vaginal ajratmalar epiteliy hujayralari sitoplazmasida aniqlangan. Biroq, SARS-CoV-2 ning asosiy nishoni bo‘lib, o‘pkaning II tip alveolyar hujayralari (AT2) hisoblanadi, bu esa diffuz alveolyar shikastlanishning rivojlanishiga olib keladi. Patologik jarayonning rivojlanishida tomirlar, miokard, buyraklar va boshqa organlar zararlanadi. Virus immunitetning pasayishiga olib keladi, ayniqsa koviddan keyingi davrida. Limfotsidlarning keyingi limfopeniya vujudga kelishi, ularning apoptozi va piroptozi (xarakterli va prognostik jihatdan noqulay limfopeniya asosida yotadi) va boshqa salbiy immunologik reaksiyalar bilan o‘ziga xos zararlanish ehtimoli aniqlangan [16; 233-b., 18; 38-49-b., 49; 671-676-b., 87; 99-b., 108; 528-534-b., 109; 1473-b., 115; 565-574-b.].

COVID-19 kasalligiga shubha qilingan bo‘lsa, bemorlarda kasallikning og‘irligini aniqlash uchun o‘z ichiga anamnez, fizik tekshiruv, KT, MSKT yordamida diagnostika materialini o‘rganish, pulsoksimetriyani oluvchi klinik tekshiruv majmuasi o‘tkaziladi. Keyin ko‘rsatiladigan tibbiy yordam turi va qo‘shimcha tekshiruv hajmi masalasi hal qilinadi. Tashxis klinik, epidemiologik

anamnez ma'lumotlari va laboratoriya natijalari asosida aniqlanadi [16; 233-b., 30; 31-b., 126; 59-b., 135; 30086-b., 136; 86-b., 139; 96-b.].

SARS-CoV-2 virusining yuqorida ko'rsatib o'tilgan patogenetik xususiyatlari COVID-19 bilan kasallangan bemorlarni davolash va ularni qayta tiklashni sezilarli darajada qiyinlashtiradi. COVID-19 ni etiotropik davolashda ishlatilishi mumkin bo'lgan antiviral preparatlar qatorida quyidagilarni aytib o'tish mumkin: favipiravir, molnupiravir, remdesivir, umifenovir, interferon-alfa va boshqalar [16; 233-b., 30; 31-b., 92; 30847-b., 131; 14-17-b., 142; 109777-b.].

§1.3. Immunitet yetishmovchiligi bemorlarida invaziv mikozlar. Invaziv aspergillyoz

Oxirgi o'n yilliklarda invaziv mikozlar (IM), ya'ni turli xil parazit zamburug'lar keltirib chiqaradigan va birinchi navbatda immuntanqisligi bemorlarga ta'sir qiladigan kasalliklar muhim klinik muammoga aylandi.

OIV infeksiyasi, gemoblastoz tezligining oshishi, COVID-19 pandemiyasi mikoz rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan immuntanqisligi bemorlar sonining ko'payishiga olib keladi. Tashxisning murakkabligi va ko'p mehnat talab qilishi, adekvat emasligi va buning natijasida invaziv mikozlarni davolashning samarasizligi, yuqori o'limga olib kelishini (70-100% gacha) asoslaydi. Shu sababli, immuntanqisligi bemorlarda mikotik asoratlarni nazorat qilishning yangi yondashuvlarini izlash, ularning diagnostikasi, davolash va oldini olishni takomillashtirish juda muhimdir.

Hozirgi kunda dunyoda IM o'rganish bo'yicha ko'plab ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda. Ushbu sohadagi dolzarb vazifalar immuntanqisligi bemorlarda ularning terapiyasining chastotasini aniqlash va ta'sirchanligini oshirishdir. Mazkur kontekstda IMni indikatsiyalashning zamonaviy serologik usullarining samaradorligini baholash, ularning klinik ko'rinishlarini o'rganish, qo'zg'atuvchilarning antifungal dorilarga rezidentligini aniqlash va immuntanqisligi bemorlarda mikotik asoratlarning oldini olish choralari takomillashtirish bo'yicha tadqiqotlar muhim ahamiyatga ega.

Shuni ta'kidlash kerakki, klinikaga tobora ko'proq yangi antimikotiklar kiritilayotganiga, IM ni tashxislash, terapiya va profilaktika standartlarini ishlab chiqilishiga, ularni aniqlashning yanada samarali usullariga qaramay, butun dunyoda zamburug' kasalliklari bilan kasallanishning ko'payishi kuzatilmoqda. Mikozlarning chastotasi ham, ular tufayli o'lim darajasi ham tez sur'atlar bilan o'sib bormoqda. Shu bilan birga, O'zbekiston Respublikasida immuntanqisligi bemorlarda IM muammosi to'liq o'rganilmagan. OIV infeksiyasi, gemoblastoz, COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda IM tarqalishi haqida ma'lumot yo'q, ushbu mikozlarning diagnostikasi va oldini olishni takomillashtirish bo'yicha ishlar yetarli emas, ularning klinik yo'nalishini qiyosiy tahlil qilish o'tkazilmagan va davolash samaradorligi to'g'ri baholanmagan.

immuntanqisligi bemorlarda, shu jumladan COVID-19 da klinik jihatdan eng muhim mikozlardan biri bu invaziv aspergillyoz (IA) hisoblanadi. Uning etiologik agenti bo'lib *Aspergillus* oilasiga mansub mog'or zamburug'lari xizmat qiladi. Asosiy qo'zg'atuvchilar bo'lib *A. fumigatus* (40–70%), *A. flavus* (10–25%) va *A. niger* (10–20%), boshqa turlari kamdan-kam uchraydi. Zamburug'larga qarshi dorilarga sezgirlikdagi tur farqlari tufayli identifikatsiya klinik jihatdan muhimdir. *Aspergillar* morfologik jihatdan bir xil turdagi mitseliydan (kengligi 4-6 mikron) iborat, ba'zida konidiyali "boshlar" topiladi [1; 84-91-b., 53; 89-94-b., 56; 480-b., 82; 165-b., 83; 160-165-b., 91; 1224-1227-b., 112; 46-53-b., 128; 172-180-b., 143; 924-929-b.].

Aspergillus spp. tabiatda keng tarqalgan, ular tuproqda va chiriyotgan o'simliklarda yashaydilar. Ushbu zamburug'lar ko'pincha binolarning turli qismlarida (kasalxonada ta'mirlash ishlari IA avj olishi bilan kechishi mumkin), shamollatish va suv ta'minoti tizimida, oziq-ovqat mahsulotlarida (ziravorlar, qahva, choy, mevalar va boshqalar), uy o'simliklari va gullarda, yumshoq o'yinchoqlar, shuningdek tibbiy asboblarda (o'pkani sun'iy shamollatish tizimlari, nebulizerlar va boshqalar) uchraydi. Shuni hisobga olish kerakki, *Aspergillus spp* bilan zararlangan turar-joy yoki ishlab chiqarish binolarida uzoq vaqt qolish, hatto

immuntanqisligi odamlarda ham IA rivojlanishiga olib kelishi mumkin [17; 36-38-b., 23; 107-112-b.].

Aspergillus spp. ni kasalxona xonalarining ifloslanishdagi roli faol ravishda o'rganilmoqda. Bir tomondan, shifoxona binolarini ta'mirlash paytida kasalxonada IA tarqalishining ko'payishi yoki rivojlanishi yaxshi ma'lum, bu esa *Aspergillus spp.* konidiya (spora) sonining havoda sezilarli darajada ko'payishi bilan birga keladi. Ta'mirlash paytida nozokomial IA rivojlanish ehtimolini kamaytirish uchun chora-tadbirlar ishlab chiqilgan. Shu bilan birga, kasalxonaga kirishdan oldin ham *Aspergillus spp* bilan og'rgan bemorning nafas yo'llarini kolonizatsiya bo'lish imkoniyatini hisobga olish kerak. Bunday hollarda kasalxona xonalarini ifloslantiruvchi *Aspergillus spp* ning roli kamroq namoyon bo'ladi [23; 107-112-b., 28; 13-19-b.].

Aspergillus spp keng tarqalganligiga qaramay, kasalxonalar havosida havo ifloslantiruvchi moddalar va IA qo'g'atuvchilarining mos kelishi kamdan-kam uchraydi va immuntanqisligi bemorlarga boshqa manbalardan yuqishi mumkin. Shu bilan birga, bemorlarning *Aspergillus spp* bilan aloqasini oldini olishga, uzoq muddatli agranulositozli bemorlarda IA rivojlanishining oldini olishda qaratilgan chora-tadbirlarning samaradorligi isbotlangan (HEPA filtratsiyasi va boshqalar). Kasalxona ichidagi IA ning barcha holatlarida *Aspergillus spp* manbalarini aniqlash va yo'q qilishga qaratilgan chora-tadbirlarni amalga oshirish zarurligi shubhasizdir. Bundan tashqari, IA rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan bemorlar *Aspergillus spp* konidiyalarini filtrlashga qodir havo tozalash tizimi bilan jihozlangan xonalarga joylashtirilishi kerak. [9; 12-16-b.].

Infeksiya yuqtirish odatda *Aspergillus spp* konidiyalarini nafas olinagan havo bilan ingalyatsiyalashda sodir bo'ladi; infeksiyalanishning boshqa yo'llari (oziq-ovqatdan, qo'zg'atuvchining travmatik implantatsiyasi, kuyishdagi va boshqalar) kamroq ahamiyatga ega. *Aspergillyoz*ning har qanday shakllari ham odamdan-odamga yuqmaydi [4; 3-11-b., 17; 36-38-b., 23; 107-112-b.].

Inson tanasi opportunistik mikroblarning qo'zg'atuvchilaridan juda yaxshi himoyalangan, shuning uchun *Aspergillus spp* ning keng tarqalganiga qaramay,

immuntanqisligi odamlarda IA odatda paydo bo'lmaydi. Siliyar klirens *Aspergillus spp* konidiyalarining alveolaga tushishiga to'sqinlik qiladi, alveolyar makrofaglar esa ularni samarali ravishda yo'q qilishga qodir. Konidiyalarning tugashi va gifalar paydo bo'lgandan so'ng, qo'zg'atuvchining yo'q qilinishi neytrofil granulotsitlar, T-hujayralari va komplement tizimi ishtirokida sodir bo'ladi [17; 36-38-b., 67; 50-b., 99; 1023-1052-b.].

Tibbiyot tashkilotlari xonalari havosining mikologik ifloslanishini o'rganish natijasida bakterial mikroflora bilan mono-va ko'pkomponentli uyushmalar shaklida turli avlodlarning zamburug'lari topiladi. Havodagi zamburug' sporalari konsentratsiyasining mavsumiy o'zgarishi atrof-muhit sharoitlarining shifoxona binolaridagi havo sifatiga ta'siridan dalolat berishi mumkin. Havodagi zamburug'larning yuqori konsentratsiyasi tibbiy yordam ko'rsatish bilan bog'liq infeksiyaning tarqalishi va paydo bo'lishi uchun potentsial xavf omillari bo'lishi mumkin. Mikrobiologik monitoring dasturiga tibbiyot tashkilotlarining havosida achitqisimon va mog'orli zamburug'larni majburiy aniqlash, so'ngra ularni turlarga ajratish kiritilishi zarur [12; 47-b., 17; 36-38-b., 27; 277-b.].

Yuqumli jarayon o'pka aspergillyozi bilan boshlanadi, so'ngra aspergillarning gematogen tarqalishi va turli xil ichki organlar va tizimlarni o'z ichiga olgan kasallikning umumlashtirilishi sodir bo'ladi. Oshqozon-ichak traktining shikastlanishi (ko'ngil aynishi, qusish, og'izdan mog'or hidi kelishi, ko'p miqdordagi aspergillani o'z ichiga olgan suyuq, ko'pikli najas), miya absesslari, o'ziga xos uveitlar, terining o'ziga xos tugunlar shaklidagi ko'plab shikastlanishlari kuzatilishi mumkin [7; 355-b., 27; 277-b., 30; 31-b., 91; 1224-1227-b., 94; 781-805-b., 99; 1023-1052-b.].

Ko'pincha yuqori nafas yo'llari va burun oldi sinuslarning aspergillalar bilan yuzaki zararlanishi mikozning xabarchisi hisoblanadi. O'pkaning birlamchi shikastlanishi bemorlarning 90-98 foizida, burun bo'shlig'i oldidagilarning - 2-10 foizida aniqlanadi. *Aspergillus spp.* Angiotrop bo'lib, bu miya (3-20%), teri va teri osti to'qimalari, jigar, buyraklar va boshqa organlarning shikastlanishi bilan

kechadigan tez-tez (15-40%) gematogen tarqalishiga olib keladi [12; 47-b., 28; 13-19-b., 94; 781-805-b., 95; 45-68-b., 113; 509-513-b.].

O'pkani aspergillyoz shikastlanishining belgilari o'ziga xos emas. Muntazam antibakterial terapiya fonida bemorni standart o'zini tutishida pnevmoniya va nafas olish yetishmovchiligi o'sib borishining ko'payishi xarakterlidir. Ko'pgina bemorlarda antibiotiklarga chidamli isitma, shuningdek, qonli balg'am va ko'krak qafasidagi "plevra" og'rig'i kabi angioinvaziya hodisalari kuzatiladi. O'tkir aspergillyoz rinosinusitning dastlabki belgilari, xususan, gipertermiya, ta'sirlangan sinus tomonidan og'riqli hislar, burundan to'q oqindi, ko'pincha bakterial tabiatning yallig'lanishining namoyon bo'lishi sifatida hisobga olinadi. Keyinchalik, ko'z soqqalarida og'riqlar, vizual buzilishlar, kon'yunktivit, ko'z qovoqlarining shishishi, qora qoraqo'tirlar paydo bo'lishi bilan yumshoq va qattiq tanglayning shikastlanishi paydo bo'ladi. Bosh miya jalb qilinganda, bosh og'rig'i, hushidan ketish, ongning buzilishi rivojlanadi [91; 1224-1227-b., 98; 472-474-b., 111; 174-183-b., 123; 782-792-b., 133; 31-38-b.].

Qo'zg'atuvchini patologik materialdan (balg'am, bronxial yuvish suvlari, biopsiya) ajratish tashhisni tasdiqlaydi. Aspergillar gemokulturalari juda kamdan-kam hollarda, hatto umumiy aspergillyoz bilan ham olinadi. Klinik va rentgen ma'lumotlariga ko'ra, aspergillyozni boshqa mikozlar (nokardioz, gistoplazmoz, kandidoz), shuningdek sil va o'pka abscesslari, neoplazmalar, surunkali bronxit bilan farqlash kerak [38; 25-29-b., 97; 648-654-b., 100; 1988-1994-b., 129; 9-13-b., 130; 11-19-b.]. PZR dan foydalanishning ma'lum diagnostik samaradorligi haqida ham xabar berilgan [69; 47-54-b., 103; 136-140-b.].

O'pka va umumiy aspergillyozni davolash qiyin vazifa. Mikozli bemorlarni samarali davolash keng qamrovli bo'lishi kerak va antifungal dorilarni qo'llash bilan bir qatorda patogenetik terapiya, qo'shma kasalliklarni davolash, mikoz rivojlanishining xavf omillarini yo'q qilish va kamaytirish, birinchi navbatda mahalliy yoki tizimli immunitetning buzilishi, shuningdek, agar kerak bo'lsa, jarrohlik aralashuvni o'z ichiga olishi kerak [1; 84-91-b., 4; 3-11-b., 13; 5-18-b., 51; 464-b., 80; 310-319-b., 102; 492-496-b., 105; 1033-1044-b.].

Antimikotikni tanlash, dozasi va qo'llash muddati qo'zg'atuvchining oilasi va turiga, mikozning joylashishi va og'irligiga, bemorning yoshi va umumiy holatiga, xususan, immunitet holatiga, shuningdek preparatning farmakokinetik va farmakodinamik xususiyatlariga, qo'zg'atuvchining in vitro sezgirligiga bog'liq bo'ladi. Shu bilan birga, shuni ta'kidlash kerakki, mikoz qo'zg'atuvchilarining antifungal dorilarga sezgirligini tekshirish imkoniyati barcha zamburug'lar va antimikotiklar uchun hali aniqlanmagan. Ko'pincha davolash samaradorligini belgilaydigan juda muhim omillar bo'lib, yetarli antimikotiklarni o'z vaqtida tayinlash va immunitet holatini iloji boricha tiklash hisoblanadi [13; 5-18-b., 114; 121-128-b., 117; 645-653-b., 138; 73-90-b.].

Antifungal terapiyani tayinlash va o'tkazishda antimikotiklarning xususiyatlari va xossalarini hisobga olish kerak. IA ni davolash uchun mavjud antifungal dorilar umumiy sonidan faqat o'ta tor qatoridan foydalanish mumkin. Tanlangan dori bo'lib vorikonazol, muqobillari bo'lib – kaspofungin, B amfoteritsinning lipid kompleksi va pozakonazol hisoblanadi [13; 5-18-b., 15; 249-269-b., 86; 497-506-b., 106; 630-637-b., 124; 186-191-b., 125; 46-50-b., 132; 287-b.].

Vorikonazol (triazollarning 2-avlodi) – ko'plab mikoz qo'zg'atuvchilariga nisbatan yuqori faollik bilan ajralib turadi. GEB orqali yaxshi kirib boradi. Invaziv aspergillyozni davolash uchun ishlatiladi, shuningdek, kandidoz, kriptokokkoz va boshqa IM larda qo'llaniladi [51; 464-b., 106; 630-637-b., 132; 287-b.].

Kaspofungin bolalar va kattalarda invaziv kandidozni davolash uchun birinchi liniyalik dori, febril neytropeniya terapiyasi va standart davolanishga chidamli invaziv aspergillozni davolash uchun ishlatiladi [85; 545-548-b.].

Ergosterol sintezini bostirilishi orqali triazol hosilalari hujayralarning sitoplazmatik membranasining shakllanishini buzadi, bu esa zamburug'larning o'limiga olib keladi. Dorilar *Aspergillus spp*, *C. neoformans* va *Candida spp* mikozning asosiy qo'zg'atuvchilari. Azollardan uzoq muddat foydalanilganda qarshilik rivojlanishi mumkin. Ular sitoxrom P450 fermentlarining ingibitorlari, shuning uchun dorilarning o'zaro ta'siri bo'lishi mumkin [27; 277-b., 51; 464-b.].

Pozakonazol (triazollarning 2 – avlodi) - shuningdek, keng ta'sir doirasiga ega. Parenteral yuborish shakllari yo'qligi, o'zgaruvchan biosinguvchanligi, ehtimoliy dori vositalarining o'zaro ta'siri tufayli foydalanish cheklangan. Biroq, so'nggi yillarda preparatning yangi dozalash shakllari, shu jumladan, v/i yuborish uchun, preparatning dastlabki shaklga nisbatan munosib va prognoz qilingan kontsentratsiyasiga erishish bilan kuniga bir marta qabul qilish imkoniyatini ta'minlaydigan shakllari ishlab chiqildi [15; 249-269-b.]. Pozakonazol boshlang'ich terapiya uchun refrakter onkogematologik bemorlarda birlamchi antifungal profilaktika, aspergillyoz va kriptokokkozni davolash uchun buyuriladi [27; 277-b., 31; 118-124-b.].

Ikkilamchi rezistentlik, sig'ishtiruvchanlik, dorilarning o'zaro ta'siri, shuningdek ayrim triazollarning biosinguvchanligi bilan bog'liq muammolar tufayli ushbu guruhning yangi mukammal vakillarini ishlab chiqish masalasi tobora dolzarb bo'lib bormoqda. Ulardan biri izavukonazol – bu klinik ahamiyatga ega bo'lgan zamburug'larga nisbatan *in vitro* faolligi yuqori bo'lgan, farmakokinetikaning qulay parametrlari va xavfsizlik profiliga ega bo'lgan triazollarning 2-avlod yangi preparati hisoblanadi. Preparat vena ichiga ham, Per os ham qo'llanilishi mumkin [14; 18-24-b.].

Polien antimikotiklar guruhidan eng muhimi amfoteritsin B dir. Preparat hujayralar sitoplazmatik membranasining ergosterolini bloklaydi, uning o'tkazuvchanligini buzadi, bu esa zamburug'larning o'limiga olib keladi. *Aspergillus spp.*, *C. neoformans* va *Candida spp.* ning aksariyat shtammlariga qarshi faollik namoyon qiladi. *Candida* (*C. lusitaniae*) va *Aspergillus* (*A. terreus*, *A. nidulans*, *A. conicus*)larning alohida turlari barqaror. Preparatning keng qo'llanilishiga yuqori toksiklik va farmakokinetikaning xususiyatlari to'sqinlik qiladi (GEB orqali yomon o'tkazuvchanlik, OMS va siydikda past konsentratsiya). Amfoteritsin B lipid kompleksi boshlang'ich dori bilan taqqoslaganda, qiyosiy samaradorlikka ega bo'lsa, unchalik toksik emas. Foydalanish narxi yuqori bo'lgani sabab, u standart preparatning samarasizligi, uning nefrotoksikligi yoki v/v

infuziyaga premedikatsiya qilinmagan aniq reaksiyalar uchun buyuriladi [13; 5-18-b., 27; 277-b.].

Antifungal dorilarni etiotrop buyurish bilan bir qatorda empirik terapiya ham qo'llaniladi. Ikkinchisi invaziv mikozlarning erta ko'rsatilishining murakkabligi va o'lim holatining bog'liq holda juda yuqoriligiga asoslanadi [27; 277-b.].

Antifungal terapiyaning samaradorligi mezonlariga quyidagilar kiradi:

- mikotik shikastlanishning klinik belgilarining yo'qligi;
- laboratoriya ko'rsatkichlarining normallasishi (leykotsitlar tarkibi va boshqalar);

- mikroskopik va turlari bo'yicha tasdiqlanganda infeksiya o'chog'ida qo'zg'atuvchini yo'q qilish;

- chuqur mikozlarning instrumental (rentgenografik, KT va boshqa) ko'rinishlarining yo'qolishi yoki regressiyasi [13; 5-18-b., 27; 277-b., 68; 541-b.].

Adekvat antifungal terapiya yo'lida muhim to'siq bo'lib jiddiy yondosh va toksik ta'sirlarning rivojlanish xavfi, shuningdek ko'pincha antimikotiklarning yuqori narxi hisoblanadi. Shu munosabat bilan, IMni nazorat qilish, davolash va oldini olish samaradorligini oshirish uchun yangi yondashuvlar va vositalarni izlash juda dolzarb bo'lib ko'rinadi. Yuqoridagilardan kelib chiqqan holda, Fargals mahalliy biotexnologik preparatini o'rganish istiqbolli hisoblanadi. U o'zida avtotrofik temir oksidlovchi bakteriyalar metabolitlari majmuasini ifodalaydi va o'z ichiga bakteriyalardan tashqari *Candida* va *Aspergillus* jinsidagi zamburug'larni, shuningdek nojo'ya ta'sirlarining chastotasi past bo'lgan viruslarni, va ta'sirlangan to'qimalarning trofikasini yaxshilashni olgan keng mikroblarga qarshi ta'sir doirasi bilan tavsiflanadi [5; 70-72-b., 60; 137-b., 61; 135-b., 63; 220-b.].

Aspergillyozning o'pka shakllarida o'lim darajasi 20-35% ni tashkil qiladi. Umumiy (septik) shaklda prognoz yomon bo'ladi. Davolash qo'llanilmasa, invaziv aspergillyoz deyarli har doim o'limga olib keladi [4; 3-11-b., 27; 277-b., 53; 89-94-b., 82; 165-b.].

§1.4. COVID-19 va uning assotsiantlarining xronobiologik jihatlari

Davriylik – dunyo rivojlanishining asosiy tamoyillaridan biridir. Yuqumli kasalliklar dinamikasiga tadbiqan, parazitlar tizimlarning oʻz-oʻzini tartibga solishini belgilaydigan tashqi (kosmo-tellurik) va ichki sabablar unga mumkin boʻlgan taʼsirni koʻrsatadi [36; 5-8-b.]. Epidemik jarayonning dinamikasi (EJ) – koʻp dominant tizim boʻlib, uning oʻzgarishi uning biologik boʻgʻinlariga – makroorganizm holati, qoʻzgʻatuvchisi va yuqish mexanizmining intensivligiga qoʻshimcha ravishda ijtimoiy va tabiiy sharoitlarning oʻzaro taʼsiri bilan belgilanadi [20; 9-10-b.].

Boshqa mualliflarning fikriga koʻra, ijtimoiy omillar EJ ning rivojlanishida davriylikni umuman taʼminlay olmaydi, qoʻzgʻatuvchining biologik xususiyatlarining oʻzgarishi esa juda muhim ahamiyatga ega boʻladi [71; 58-62-b.].

Baʼzi tadqiqotchilar nafaqat qoʻzgʻatuvchining biologik faolligiga tegishli boʻlgan bioritmik tebranishlari, balki yilning turli fasllarida organizmning tabiiy qarshiligi va immunologik reaktivligi ham aholining yuqumli kasallanish dinamikasiga maʼlum taʼsir koʻrsatadi deb hisoblaydilar [20; 9-10-b., 39; 1-7-b.].

Xususan, koʻplab tadqiqotchilar yilning fasllariga qarab organizmning tabiiy qarshiligidagi oʻzgarishlarni oʻrgandilar [20; 9-10-b., 71; 58-62-b.]. Biroq, bu oʻzgarishlarning aholi populyatsiyaning sezuvchanlik darajasiga taʼsiri shubhasiz emas. Birinchidan, bir qator havo orqali yuqadigan infeksiyalarning koʻpayishi kuzga toʻgʻri keladi. Ushbu davrda odamlarning yozgi taʼtil va vitaminlarni maksimal darajada isteʼmol qilishdan keyin immuniteti holati juda yuqori. Ikkinchidan, aholining sezuvchanlik darajasi pasayganda, nafaqat havo tomchilari, balki boshqa infeksiyalar ham yoʻl topadi. Shuning uchun, xatto inkubatsiya davrlaridagi farqlarni hisobga olgan holda, maʼlum yuqumli agentlarning yuqish mexanizmini amalga oshirish imkoniyatini hisobga olgan holda, koʻplab yuqumli kasalliklarda mavsumiylik bir xil boʻlgan [3; 39-46-b., 26; 1009-1019-b., 118; 83-101-b.].

Yuqoridagilarni sarhisob qilgan holda, oʻylash mumkinki, davriylikni shakllantiruvchi va qoʻzgʻatuvchining biologik faolligini oʻzgarishi natijasida

yuzaga keladigan kasallikning yanada yorqin namoyon bo'lgan ko'payishi, uning buni amalga oshirish imkoniyati mavjudligi to'g'risida signal olganida paydo bo'ladi (majoziy ma'noda, to'yanlar ochlarni ziyofatga taklif qilishadi).

Shu tariqa, keltirilgan materiallar bizga V.D. Belyakov va boshqalarning nuqtai nazariga rozi bo'lishimizga imkon beradi: "Inson jamoalarida yashovchi mikroorganizmlar o'zlari uchun mavsumiy va davriy infeksiya tebranishlarini yaratgan deb o'ylash vulgarizatsiya bo'lmaydi" [71; 58-62-b.].

Mualliflarning fikrini rivojlantirib, mikroorganizmlar o'ziga xos davriy tizimni shakllantirgan deb o'ylash mumkin, unga ko'ra har bir tur o'ziga xos epidemik potentsialni amalga oshiradi. Bularning barchasi "... aholining immunitet potentsialidan to'g'ridan-to'g'ri egasi va parazitni saqlab qolish uchun eng oqilona foydalanishga yordam beradigan tabiatning evolyutsion donoligi bilan" asoslangan [36; 5-8-b., 39; 1-7-b.].

Nafas yo'llari virusli kasalliklarining mavsumiyligi butun dunyo tomonidan tan olingan. Ming yillar davomida, qish mavsumida xuddi soatlar bo'ylab, har yili sovuq va gripp epidemiyasi mo'tadil iqlim sharoitida yashovchilarni zararlaydi. Bundan tashqari, epidemiyalar viruslar, xususan, og'ir o'tkir respirator sindromni keltirib chiqaradigan koronavirus (SARS-CoV) yoki qish oylarida eng faol bo'lgan SARS (SARS-CoV-2) ni keltirib chiqaradigan yangi paydo bo'lgan virus tufayli yuzaga keladi. Nafas yo'llari virusli infeksiyalarining mavsumiyligi ortidagi mexanizmlar yillar davomida o'rganilgan va muhokama qilingan. Mavsumiylikka hissa qo'shadigan ikkita asosiy omil – bu atrof-muhit parametrlari va inson xatti-harakatlarining o'zgarishidir. Tadqiqotlar harorat va namlikning viruslarning chidamliligi va ularning tarqalish tezligiga ta'sirini ko'rsatib berdi. Anch keyin o'tkazilgan tadqiqotlar nafas yo'llarining virusli infeksiyalariga insonning o'ziga xos, tug'ma va moslashuvchan immunitet reaksiyalarini modulyatsiya qilishda atrof-muhit omillari, ayniqsa harorat va namlik muhimligini namoyon qilgan [3; 39-46-b., 26; 1009-1019-b., 36; 5-8-b., 58; 28-39-b., 89; 7-b., 107; 2085-2086-b., 118; 83-101-b., 141; 1324-1326-b.].

Yosh sogʻlom odamlarning qonida yoz va kuzda T-limfotsitlar va T-xelperlar, qishda T-supressorlar, yilning kuz-qish davrida B-limfotsitlar va IgG koʻpayishi koʻrsatilgan [20; 9-10-b.].

Bundan tashqari, immunitetning yoshga bogʻliq tabiiy pasayishi (keksa odamlarda va bolalarda), sutkalik tebranishlar (kechqurun limfotsitlarning maksimal miqdori, uygʻonish paytida minimal miqdori kuzatiladi), mavsumiy tebranishlar (immunitet qishda maksimal darajada rivojlanadi va bahor va yozda zaiflashadi) mavjud. Laboratoriya natijalarini talqin qilishda ushbu omillarning barchasini hisobga olish kerak [20; 9-10-b., 39; 1-7-b., 71; 58-62-b.].

Immunkomprometiv bemorlarda COVID-19 bilan bir qatorda oʻpkaning shunga oʻxshash zararlanishlari, shu jumladan “muzli shisha” alomati mikozga, birinchi navbatda, aspergillyoz tomonidan kelib chiqqan boʻlishi mumkin. Bunday sharoitda jiddiy oqibatlariga olib keluvchi diagnostika xatolari uchrashi mumkin. Covid-19 ning invaziv mikozlar bilan birlashish ehtimoli katta [18; 38-49-b., 30; 31-b., 35; 700-708-b., 59; 49-b., 73; 642-b., 74; 48-49-b., 75; 91-b., 79; 1065-b., 81; 20-b., 93; 564-b., 104; 13-b., 116; 18-25-b., 120; 766-770-b., 128; 172-180-b., 134; 276-b., 137; 98-b.]. Ushbu tezisning tasdigʻi boʻlib nemis olimlarining tadqiqot natijalari hisoblanadi (Koehler P. va boshq., 2020) [108; 528-534-b.]. Ular oʻrtacha va ogʻir koronavirus infeksiyasi boʻlgan 19 bemorni tekshirdilar. Ulardan beshtasida (26,3%) qoʻshimcha ravishda IA aniqlangan. Xulosa shuki, COVID-19 bemorlarini kuzatayotgan klinitsistlar oʻpka IA rivojlanishidan ehtiyot boʻlishlari va birgalikda infeksiyani aniqlash uchun klinik material namunalarini har tomonlama tahlil qilishlari kerak.

§1.5. COVID-19 infeksiyasining ehtimoliy kelajagi

COVID-19 infeksiyasining ehtimoliy kelajagi bugungi kunda koʻplab odamlarni qiziqtiradigan mavzudir. Ushbu infeksiya qanday rivojlanishi va uzoq muddatda qanday oqibatlariga olib kelishi mumkinligini tushunish uchun koʻplab tadqiqotlar va ilmiy maqolalar chop etildi. Kelajakdagi ehtimoliy senariylardan biri – bu COVID-19 ning endemiyaga aylanishi, yaʼni maʼlum hududlarda yoki

populyatsiyalarda doimiy mavjudligidir. Buning sababi shundaki, vaksinalar va virus tarqalishining oldini olish vositalari infetsiyani butunlay yo'q qilish uchun yetarli darajada samarali bo'lmasligi mumkin. Bunday holda, tarqalishni nazorat qilish uchun muntazam ravishda emlash va boshqa ehtiyot choralarini qo'llash kerak bo'ladi.

Bundan tashqari, kasallikning to'liq oldini oladigan yanada samarali davolash yoki vaksina ishlab chiqilishi mumkin. Bunday holda, kelajakda COVID-19 infektsiyasi deyarli yo'q qilinishi mumkin.

Biroq, vaziyatning yomonlashishini ko'rsatadigan boshqa ehtimoliy senariylar ham mavjud. Masalan, virusning yanada yuqumli yoki vaksinalar tomonidan yaratiladigan immunitet himoyasiga chidamli bo'lishi mumkin bo'lgan yangi variantlarining paydo bo'lishi. Bu ushbu variantlarga qarshi kurashish uchun yangi dorilar yoki vaksinalarni ishlab chiqishni talab qilishi mumkin. Bundan tashqari, oldingi pandemiyalarga qarshi kurash tajribasi shuni ko'rsatadiki, kelajakda boshqa asoratlar ham uchrashi mumkin. Masalan, kasallik holatlari vaqtincha kamayganidan keyin virusning qayta paydo bo'lishi va tarqalishi ehtimoli mavjud. Bu birinchi epidemiyadan keyin aholining immuniteti yetarli emasligi yoki boshqa koronaviruslar bilan gibrizatsiyasi (duragaylash) ehtimoli bilan bog'liq bo'lishi mumkin [26; 1009-1019-b., 32; 18-28-b., 45; 82-88-b., 46; 314-319-b., 48; 87-93-b.].

Oxir oqibat, COVID-19 infeksiyasining kelajagi noaniq bo'lib qolmoqda va qo'shimcha tadqiqotlarni talab qilmoqda. Virus evolyutsiyasini kuzatish, yangi texnologiyalarni ishlab chiqish va sog'liqni saqlash va gigiena to'g'risida jamoatchilik xabardorligini oshirish infetsiya tarqalishining oldini olish va odamlarning sog'lig'ini saqlash uchun muhim omillardir.

§1.6. Bobga hulosa

Taqdim etilgan adabiyot tahlili immunokomprometirlangan bemorlarda, shu jumladan, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda invaziv mikozlar muammosining ahamiyati va dolzarbligidan dalolat beradi. Biroq, mikozlarning

yetarli darajada o'rganilmaganligi, tashhisning murakkabligi va ko'p mehnat talab qilishi, immunologik jihatlarining yetarli baholanmaganligi yetishmovchilikni va natijada terapiyaning past samaradorligini va o'lim holatini yuqori bo'lishini belgilab beradi. Bularning barchasi ushbu yo'nalishdagi ilmiy tadqiqotlarni kengaytirish va chuqurlashtirish zarurligini taqozo qiladi.

Yuqorida aytilganlardan kelib chiqqan holda, ushbu ishni bajarish uchun quyidagi hal qilinmagan va yetarlicha o'rganilmagan masalalar turtki bo'ldi:

- COVID-19da invaziv mikozlarning, xususan, invaziv aspergillyozning roli, ayniqsa RITB sharoitida;

- Klinik ko'rinishlar va qo'shma kasalliklarning aniqlangan xususiyatlarini hisobga olish, shubhasiz, mikozlarni dastlabki tashhishlashda foydali bo'ladi;

- Etiologik tuzilishdagi mintaqaviy farqlarni, qo'zg'atuvchilarning klinik kechishini va IM ning zamonaviy antifungal vositalarga sezgirlikni o'rganish muhim ilmiy hissa bo'ladi;

- IM qo'zg'atuvchilarining antifungal dorilarga qarshiligining doimiy o'sishini, shuningdek ularning yetarli darajada arzon emasligi va narxining yuqoriligini hisobga olgan holda, mahalliy biotexnologik FARGALS in vitro va in vivo preparatining antimikotik faolligini o'rganish juda istiqbolli deb belgilanadi;

- Terapevtik kompleksga mahalliy FARGALS preparatini kiritish bilan invaziv mikozlarni, xususan, invaziv aspergillyozni davolash va oldini olishning zamonaviy usullarining samaradorligini o'rganish muhim hisoblanadi.

- Invaziv aspergillyozning COVID-19 bilan assotsiatsiyasini tashhishlash va davolash uchun arzon va samarali tavsiyalar va algoritmnini ishlab chiqish dolzarb masala hisoblanadi.

II BOB. O'RGANILGAN MATERIALNING XUSUSIYATLARI VA ISHLATILGAN USULLAR

§2.1. Tadqiqot materiallari

Ish 2020-2022 yillarda Farg'ona viloyati tibbiyot muassasalarining RITB da bo'lgan 127 nafar COVID-19 bilan og'rigan bemorlariga tibbiy yordam ko'rsatish va davolash natijalarini tahlil qilishga asoslangan. Laboratoriya ko'rsatkichlarini baholash uchun nazorat sifatida 20 nafar sog'lom shaxs tekshirilgan.

O'rganish uchun, birinchi navbatda, IA rivojlanish xavfi omillari bo'lgan bemorlar tanlandi (keng spektrli antibiotiklar bilan davolash uchun refrakter isitma, qonli balg'am mavjudligi, qonni kislorodga past to'yinganlik darajasi, tizimli GCS dan uzoq muddat foydalanish).

Bemorlarni tanlash:

Klinik sinovga qo'shilish mezonlari:

- nafas olish alomatlari va qon kislorodining pasayishi mavjud bo'lgan COVID-19 bilan kasallangan bemorlar; 18 yoshdan 75 yoshgacha.

Klinik tadqiqotlar uchun istisno mezonlari:

- respirator alomatlari bo'lmagan va qon oksigenatsiyasi normal bo'lgan COVID-19 bemorlari; 18 yoshgacha va 75 yoshdan katta.

Tekshirilgan bemorlar $55,5 \pm 1,4$ yoshda bo'lib, ulardan erkaklar 53 (41,7%) kishini, ayollar 74 (58,3%) ni tashkil etdi. Bemorlarning 75 nafari (59,1%) qishloq joylaridan, 52 nafari (40,9%) shahar aholisiga to'g'ri kelgan.

2.1-jadvalda tekshirilgan bemorlarning umumiy tavsilotlari keltirilgan.

Bemorlarning o'rtacha yoshi $55,5 \pm 1,4$ yoshni tashkil etdi (erkaklar: $59,5 \pm 1,4$; ayollar: $52,7 \pm 1,3$, farqlar statistik jihatdan ishonchli ($p < 0,001$). Ya'ni, RITB ga yotqizilgan bemorlar orasida erkaklar yoshi ayollarga qaraganda ancha katta edi.

Kuzatilgan bemorlarda anamnez davomiyligi o'rtacha $42,3 \pm 3,7$ kunni tashkil etgan.

Tekshirilgan bemorlarning 16,5 % da O'RNES qayd etilgan. 90,6% hollarda bemorlar antibiotiklarni qabul qilishgan, 87,4% hollarda GKS ni.

Tekshirilgan bemorlarning umumiy tavsilotlari

T/r	Ko'rsatkich	Jami	
		Abs.	%
1.	Tekshirildi, kishi	127	100
2.	O'rtacha yosh ($M \pm m$)	55, 5 $\pm$ 1,4	
3.	Erkaklar	53	41,7
4.	O'rtacha yosh ($M \pm m$)	59,5 $\pm$ 1,4	
5.	Ayollar	74	58,3
6.	O'rtacha yosh ($M \pm m$)	52,7 $\pm$ 1,3*	
7.	Anamnez davomiyligi, kun ($M \pm m$)	42,3 $\pm$ 3,7	

Eslatma*. Erkaklarning o'rtacha yoshi va ayollarning o'rtacha yoshi o'rtasidagi farqlar $p < 0,001$ bo'lganda statistik jihatdan ishonchli.

Tadqiqot uchun material sifatida venoz qon namunalari, balg'am namunalari, BAL, NBL ishlatilgan. Bundan tashqari, ajratilgan Aspergillalarning turlari ularni aniqlash va antifungal dorilarga sezgirlikni aniqlash uchun o'rganildi.

§2.2. Tadqiqot usullari

COVID-IA diagnostikasi va terapiya samaradorligini baholash ECMM /ISHAM klinik va laboratoriya mezonlari asosida amalga oshirildi, 2020 [92; 30847-b., 109; 1473-b.]. Instrumental diagnostika usullari ko'krak qafasi organlarining multispiral kompyuter tomografiyasi (MSCT), fibrobronxoskopiya (FBS) ni o'z ichiga olgan. Qonda va bronxoalveolyar lavajda (BAL) Aspergilla galaktomannan (GM) antigeni mavjudligi IFA test tizimi (Dynamiker Biotechnology, Xitoy) yordamida aniqlangan. Standart diagnostika tadqiqotlari bilan bir qatorda qon zardobidagi CD4 limfotsitlar soni ham aniqlandi.

Klinik-laboratoriya va instrumental tadqiqotlarni bemor statsionar davolanishga qabul qilishda, zarurat bo'lganda esa, dinamikada bajarilgan. Tashhishlash va davolash samaradorligi baholangan va nazorat guruhi ko'rsatkichlari bilan taqqoslangan.

Umumiy klinik va biokimyoviy qon tadqiqotlari. Umumiy qon tekshiruvi (UQT) va bemorlar qonining asosiy biokimyoviy ko'rsatkichlarini aniqlash umumiy qabul qilingan usullar bilan amalga oshirildi. Umumiy qon tekshiruvi va uning biokimyoviy ko'rsatkichlarining o'rganilayotgan parametrlari bo'yicha normal qiymatlarini aniqlash uchun 20 nafar deyarli sog'lom shaxslar (donorlar) qo'shimcha ravishda tekshirildi.

Mikologik tadqiqotlar. *Aspergillus spp* zamburug'larini ajratish va aniqlash ishlari umumiy qabul qilingan usullar bilan bajarildi [12; 47-b., 56; 480-b.]. Mikologik tekshiruv uchun qon kuniga bir marta (5-7 ml) olingan. Qon olish paytida ifloslanishning oldini olish uchun Humatube tizimining (Human, Germaniya) tegishli ozuqaviy muhitini o'z ichiga olgan flakonlari ishlatilgan. Ko'pgina hollarda qonni bevosita bemorning yotoq joyi oldida olingan. Ekilgan flakonlarni termostatga 10 kungacha 37°C da inkubatsiya qilib, loyqalik, atrof-muhit rangining o'zgarishi, gemoliz yoki gaz hosil bo'lishini qayd etib borildi. 2, 5 va 10 kundan so'ng, flakonlardan olingan materiallar Petri idishlariga Saburo agari bilan ekilgan, ular 37°C haroratda 3 kungacha inkubatsiya qilindi va zamburug'larning o'sishini aniqlash uchun har kuni ko'rib chiqilgan. Shuningdek, Saburo muhitiga glyukoza (pH 5,0) bilan balg'am namunalarini ekish amalga oshirildi. Tanlangan aspergilla turlari umumiy qabul qilingan usullar bilan aniqlangan [12; 47-b., 13; 5-18-b., 56; 480-b.].

Aspergillalar turlarining antimikotik dorilarga sezgirlikni aniqlash. Antimikotiklarga sezgirlik ikki usul bilan aniqlandi: disko-diffuzion va ketma-ket suyultirish usuli. Disko-diffuzion usuli qo'llanilganda, sinovdan o'tgan zamburug' shtammlarini 10^7 mikrob tana/ml konsentratsiyasida Myuller-Xinton (Muller Hinton m173, HiMedia, India) plastinkali oziqlantiruvchi agarga maysazor usuli bilan ekish amalga oshirildi. Ishda HiMedia (Hindiston) tomonidan ishlab chiqarilgan antibiotikli disklar ishlatilgan. Ketma-ket suyultirish usulidan foydalanganda mkg/ml MIK aniqlash bilan, glyukozali Saburo bulyoni (HiMedia, Hindiston) ishlatilgan. Olingan natijalarni tadqiq etish va talqin qilishni CLSI standartlari

bo'yicha tavsiyalarni hisobga olgan holda amalga oshirildi [13; 5-18-b., 27; 277-b., 56; 480-b.].

Fargals vositasining *Aspergillus* spp. ga nisbatan antimikotik faolligini ham agarda diffuziya uslubi bilan aniqladilar [12; 47-b., 56; 480-b.]. Kultivatsiyalash glyukoza bilan Saburo agarida bajarildi (HiMedia, Indiya). Tadqiqot uchun bir kunlik agar turi qo'llanilib, undan bevosita tajriba oldidan Mak Farland bo'yicha 0,5 konsentratsiyali steril fiziologik eritmada suspenziya tayyorlangan (1 ml ga 10^8 mikrob hujayralari). Mikrob aralashmasini Saburo agariga maysazor bilan ekilgan, so'ng agarda 6 mm diametrli o'yiqli kesilgan. O'yiqlarga 100 mkl miqdorda Fargals vositasi solindi. Termostatda 37°C da 24 va 48 soatlik inkubatsiyadan keyin mikroblarni mm dagi o'sishining ingibitsiyasi sohalarini diametrlarini o'lchash orqali hisoblar qayd etildi. Tadqiqotlar besh marotaba qayta bajarildi.

Statsionarlar havosini aspergillalar mavjudligiga tadqiqoti

Havo tadqiqoti quyidagi statsionarlarda bajarildi:

1. 2-son Farg'ona viloyati yuqumli kasalliklar shifoxonasi (COVID-19 markazi);
2. Respublika ixtisoslashtirilgan epidemiologiya, mikrobiologiya, yuqumli va parazitlar kasalliklar ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Farg'ona filiali (COVID-19 markazi);
3. Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazini Farg'ona filiali (COVID-19 markazi);
4. Farg'ona viloyat ko'p tarmoqli tibbiyot markazi (pulmonologiya bo'limi);
5. «Davr» – xususiy klinikasi.

Barcha sanab o'tilgan statsionarlarda havoda aspergillalar mavjudligi bo'yicha maqsadga yo'naltirilgan tadqiqotlar o'tkazildi [17; 36-38-b.]. Havo namunalari Krotov apparati yordamida yo'riqnomaga muvofiq aspiratsion uslub bilan olindi: yopiq holdagi fortochkalar, oynalar, eshiklar oldida, ish stoli darajasida, xonani namli tozalanishdan 30 daqiqa o'tgach olindi. Apparat orqali o'tkazilgan havo miqdori mog'or zamburug'larini umumiy miqdorini aniqlash uchun 100 l ni tashkil qilgan. Inkubatsiyani 24°C haroratda 72 soat davomida bajarildi, tanlovni 2

finjon Saburo agarida o'tkazildi, so'ng 1m³ dagi aspergillalar hujayralari miqdori quyidagi formula bo'yicha hisoblanadi:

$$x = \frac{n \cdot 1000}{V} = \text{KOE/m}^3, \text{ bu yerda:}$$

X- hujayralarning havodagi konsentratsiyasi,

n – finjonda o'sib chiqqan zamburug'lar koloniyalari soni,

1 000 - 1 m³ havoga qayta hisoblash koeffisienti,

V – o'tkazilgan havo hajmi, l.

Rentgenologik tadqiqotlar.

Ko'krak qafasi a'zolarining MSKT si 128-qatorli detektorlari bo'lgan PHILPS apparatida bajarildi. Tadqiqotlar o'pka va yumshoq to'qima rejimida uch yuzada bajarildi.

Serologik va immunferment tadqiqotlar. Chuqur mikozlarni (aspergillez) tashhislashning samaradorligini oshirish uchun kompleks yondashuv qo'llangan, bunda an'anaviy uslublar bilan bir qatorda (mikologik, rentgenologik) yuqori sezuvchanlik va o'ziga xoslikni namoyon qiladigan zamonaviy serologik uslublar ham qo'llanilgan.

Aspergillyozni galaktomannanni IFA uslubi yordamida sinab ko'rish orqali aniqlash (Dinamiker Aspergillus Galactomannan Assay test-tizimi (ELISA), Dinamiker Biotechnology (Tianjin-China) (2.1-rasmga qarang)

Serologik tadqiqot uchun qonni bemordan shifoxonaga kelib tushgan kuni bir marotaba olinadi (3-4 ml). Shuningdek, biomaterial sifatida 2-3 ml hajmdagi balg'amdan foydalanilgan.

Immunoferment tadqiqotlarida (aspergillalar antigeni – galaktomannanni aniqlash) da Dinamiker Biotechnology (Tianjin-China) uchun Thermo SCIENTIFIC MULTISKAN FC fotometri qo'llangan.



2.1-rasm. Tashhislash uskunasi (Dinamiker Aspergillus Galactomannan Assay test-tizimi (ELISA), Dinamiker Biotechnology (Tianjin-China).

Virusologik tadqiqotlari. COVID-19 ni aniqlash uchun PSR uslubidan foydalanilgan (Rotor Gene 6000TM, DNK-TEKNOLOGIYA DTlite 4).

Sitologik tadqiqotlar. CD4 limfositlarni absolyut va nisbiy miqdorini aniqlash uchun Partec Cy FLOW Counter (Germaniya) sitoflyuorimetri yordamida oqimli sitoflyuorimetriya qo'llanilgan.

Invaziv aspergillyozni tashhislash mezonlari: tashhisni xavf omillari, o'pka IM ning radiologik alomatlari mavjudligida hamda BAL, qon zardobida galaktomannan aniqlanishi bilan uyg'unlikda, yoki ekishda Aspergillus spp. aniqlanishida, respirator substratlar yoki zararlanish o'choqlaridan olingan materialni gistologik tadqiqotida aniqlangan.

O'pka invaziv aspergillyozi:

- O'pka IA sini KT-va BAL da, qon zardobida galaktomannan aniqlanishi bilan uyg'unlikdagi rentgenografik alomatlari yoki ekishda Aspergillus spp. aniqlanishida, respirator substratlar mikroskopiyasida yoki biopsiya materialini gistologik tekshiruvda galaktomannanni aniqlanishi.

Burun yondosh bo'shliqlarining invaziv aspergillyozi:

- Burun yondosh bo'shliqlarini invaziv mikozining KT- va rentgenografik alomatlari hamda burun oqindisi, yondosh bo'shliqlar aspiratlarini ekishda, mikroskopiyada yoki biopsiya materialini gistologik tekshirishda *Aspergillus spp.* ning aniqlanishi [27; 277-b., 29; 14-22-b., 92; 30847-b.].

Statistik tadqiqotlar. Olingan natijalarga variatsion statistikaning standart uslublari yordamida t-Styudent mezonini qo'llagan holda, personal kompyuterni «Excel-Office-2013» amaliy dasturi bo'yicha statistik jihatdan ishlov berildi. O'rtacha kattaliklar $M \pm m$ (o'rta $\pm$ o'rtaning o'rtacha xatoligi) kabi keltirildi. $r < 0,05$ bo'lganda qiyoslanayotgan tanlangan ko'rsatkichlar orasida statistik jihatdan ahamiyatli farq borligi haqida hulosalar qilindi. Sifat alomatlarining qiyoslanishi Xi-kvadrat testi, Fisher testi va haqqoniylikka o'xshashlik testi yordamida bajarildi. $r < 0,05$ ko'rsatkichida farqlar statistik jihatdan ishonarli deb topildi [63; 220-b.].

Hisoblashlar onlayn-kalkulyator yordamida «Tibbiy statistika» saytida amalga oshirilgan <http://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>.

III BOB. COVID-19 BEMORLARIDA INVAZIV ASPERGILLYOZNI TASHHISLASHNING OQILONA YONDASHUVLARI VA NATIJALARI

§3.1. COVID-19 bemorlarida IA ni aniqlanish chastotasi va turli omillarning o‘rni

COVID-19 bemorlari statsionar davolanish uchun RITB ga kelib tushganida birinchi navbatda galaktomannan aspergillalari antigeni borligi sinalgan (GM). GM ga ijobiy test 86 (67,7 %) nafar bemorda aniqlangan, ular asosiy guruhni tashkil qilgan (COVID-IA assosiatsiya), ularning orasida erkak bemorlar – 46,5%, ayollar – 53,5% ni tashkil qilgan. Qiyoslash guruhiga 41 nafar bemor (32,3%) kiritilgan bo‘lib, ularda IA istisno qilingan (GM testiga salbiy natija), bu guruhda erkaklar 31,7%, ayollar – 68,3% (3.1-jadval) ni tashkil qilgan.

3.1-jadval

Tekshirilgan bemorlarni galaktomannan (GM) borligiga bog‘liq holda guruhlarga taqsimlash

T/r	Ko‘rsatkich	Tekshirilgan		Asosiy guruh (COVID-IA bemorlari)		Qiyoslash guruhi (faqat COVID-19 bemorlari)	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
1.	Tekshirildi	127	100	86	67,7	41	32,3
2.	Erkaklar	53	41,7	40	46,5 (75,5)	13	31,7 (24,5)
3.	Ayollar	74	58,3	46	53,5 (62,2)	28	68,3 (37,8)

Izoh. Qavslarda mazkur jinsdagi tekshirilgan bemorlardan foizi keltirilgan

3.2-jadvalda kuzatuvdagi bemorlarning guruhlariga bog‘liq holdagi tavsifi keltirilgan. Jadvaldan ko‘rinib turibdiki, asosiy guruhda bemorlarni o‘rtacha yoshi qiyosiy guruhdagiga nisbatan biroz yuqori bo‘lgan ($r>0,05$). Xuddi shunday an‘ana anamnez davomiyligiga nisbatan ham aniqlangan (asosiy guruhda $43,6 \pm 4,7$ kun va qiyosif guruhda $39,5 \pm 6,2$ kunni tashkil qildi; ($r>0,05$)).

3.2-jadval

Tekshirilgan bemorlarni kuzatuv guruhiga bog'liq holdagi tavsifi

T/r	Ko'rsatkich	Jami bemorlar		Asosiy guruh (COVID-IA bemorlari)		Qiyosiy guruh (faqat COVID-19 bemorlari)	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
1.	Tekshirildi, kishi	127	100	86	67,7	41	32,3
2.	O'rtacha yosh, yosh ($M \pm m$)	55, 5 $\pm$ 1,4		56,2 $\pm$ 6,0		54,1 $\pm$ 8,4	
3.	Anamnez davomiyligi, kun ($M \pm m$)	42,3 $\pm$ 3,7		43,6 $\pm$ 4,7		39,5 $\pm$ 6,2	

3.3-jadvalda tekshirilgan bemorlarning asosiy shikoyatlari keltirilgan. Uning ma'lumotlaridan shu ma'lum bo'ldiki, barcha bemorlar nafas qisishi va yo'taldan shikoyat qilganlar. Ikkala guruhdagi aksariyat bemorlarida tana haroratini oshishi kuzatilgan (asos.guruh 81,4% va qiyosiy guruh 90,2%, $p > 0,05$). Qonli balg'amdan ko'proq asosiy guruh bemorlari shikoyat qilganlar (50,0% va 26,8%, mos ravishda; $p < 0,01$).

3.3-jadval

Tekshiruvdagi bemorlarni asosiy shikoyatlari

T/r	Shikoyatlar	Bemorlar miqdori, %		P
		Asosiy guruh	Qiyosiy guruh	
1.	Yo'tal	86 (100%)	40 (97,6 $\pm$ 2,4%)	$p > 0,05$
2.	Qonli balg'am	43 (50,0 $\pm$ 5,4%)	11 (26,8 $\pm$ 6,9%)	$p < 0,01$
3.	Tana harorati	70 (81,4 $\pm$ 4,2%)	37 (90,2 $\pm$ 4,6%)	$p > 0,05$
4.	Nafas qisishi	86 (100%)	41 (100%)	$p > 0,05$

3.4-jadvalda tekshirilgan bemorlarda qo'shimcha kasalliklar ro'yxati keltirilgan.

3.4-jadval

Tekshiruvdagi bemorlarning yondosh kasalliklari

T/r	Yondosh kasalliklar	Bemorlar miqdori (%)	
		Asosiy guruh	Qiyoslash guruhi
1.	YuIK, AG	48 (55, 8%)	24 (58,5%)
2.	Qandli diabet	13 (15,1%)	5 (12,2%)
3.	SOO'K	7 (8,1%)	4 (9,8%)
4.	Gepatit	2 (2,3%)	-
5.	Boshqa	23 (26,7%)	14 (34,1%)

Jadvaldan ko'rinib turibdiki, ushbu ko'rsatkich bo'yicha ikkala guruh ham bir oz farq qilgan. Shuni ta'kidlash mumkinki, asosiy guruhdagi bemorlarda diabet qiyosiy guruhiga nisbatan biroz ko'proq aniqlangan (15,1% va 12,2% mos ravishda) $p>0,05$).

3.5-jadvalda MSKT yordamida bemorlarni tekshirish natijalari ko'rib chiqiladi.

3.5-jadval

MSCT yordamida bemorlarni tekshirish natijalari

MSKT qo'llash natijalari	Bemorlar soni, (%)		P
	Asosiy guruh	Qiyosiy guruh	
O'pkadagi patologik o'choq	40 (46,5±5,4%)	0	$p<0,001$

Jadvaldan ko'rinib turibdiki, MSKT tadqiqotida o'pkada patologik o'choqlar faqat asosiy guruhdagi bemorlarda topilgan (46,5%).

3.6-jadvalda qabul paytida tekshirilgan bemorlarda CD4 limfotsitlar tarkibini tahlil qilish berilgan. Bu shuni ko'rsatadiki, asosiy guruhdagi bemorlarda bu limfotsitlar darajasi sezilarli darajada past bo'lgan, $364,4\pm15,9$ hujayra/mkl, taqqoslash guruhida $596,5\pm30,6$ hujayra / mkl bo'lgan ($p<0,001$).

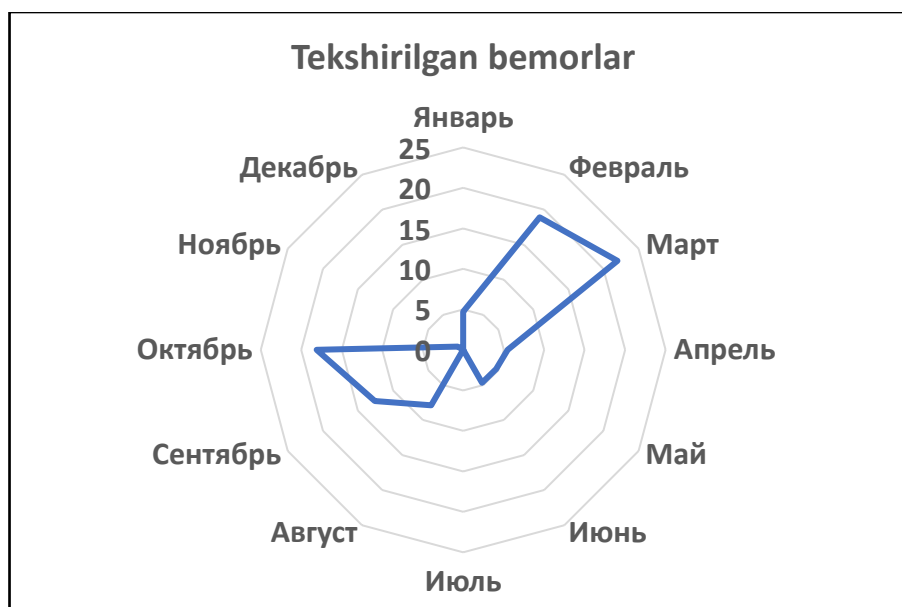
Tekshirilgan bemorlarda CD4 limfotsitlarining tarkibi

T/r	Bemorlar guruhi	CD4 miqdori, kl/mkl, $M \pm m$	P
1.	Qiyoslash guruhi	596,5 $\pm$ 30,6	p<0,001
2.	Asosiy guruh	364,4 $\pm$ 15,9	

§3.2. COVID-IA assotsiatsiyasini aniqlashning xronobiologik jihatlari

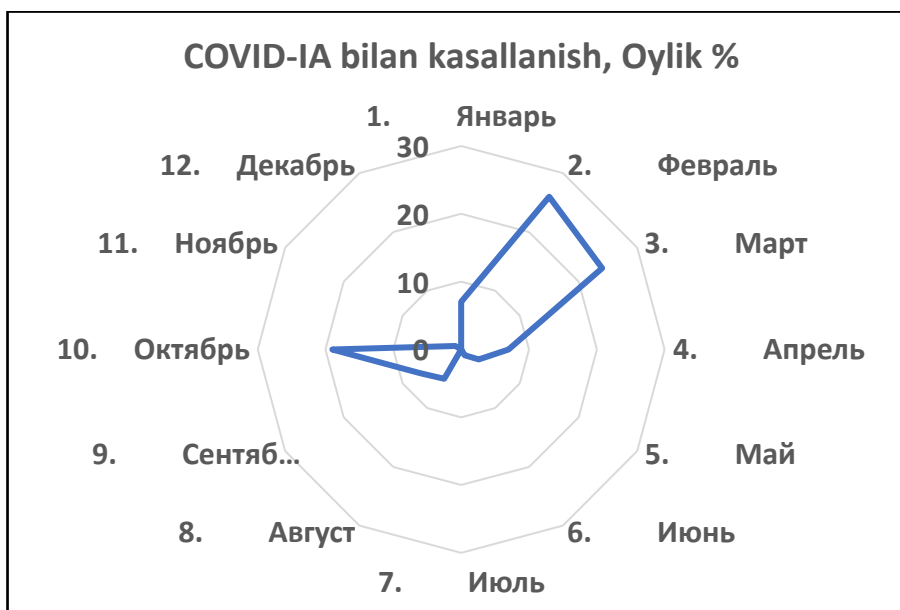
Adabiy ma'lumotlar tahlili (1 bob) ko'rsatganidek, ko'plab yuqumli kasalliklar dinamikasida xronobiologik omillar muhim ahamiyatga ega. Bu qo'zg'atuvchilar faolligining o'zgarishi bilan ham, makroorganizmda immunitet keskinligining tabiiy o'zgarishi bilan ham bog'liq. Shu munosabat bilan COVID-IA assotsiatsiyasi bilan kasallangan bemorlarni oyma-oy aniqlash tahlili qiziqish uyg'otdi.

3.1-rasmda tekshirilgan bemorlarning oylik taqsimoti ko'rsatiladi.



3.1-rasm. Tekshirilgan bemorlarning oylik taqsimoti

Ushbu diagrammadan ko‘rinib turibdiki, COVID -19 bilan kasallangan bemorlarni kasalxonaga yotqizishning uchta eng yuqori darajasi kuzatilgan: fevral, mart va oktyabr.

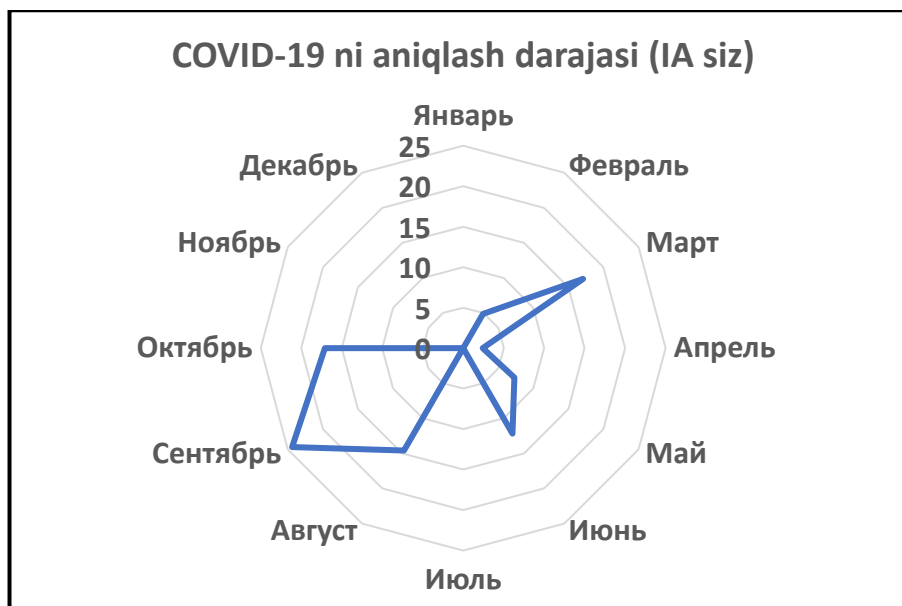


3.2-rasm. COVID-IA assotsiatsiyasini aniqlashning oylik chastotasi

3.2-rasmda COVID-IA assotsiatsiyasini aniqlashning oylik chastotasi ko‘rsatilgan. Ushbu diagrammada bir xil kasallanish cho‘qqilari kuzatilishi mumkin: fevral, mart, oktyabr oylarida. Ushbu diagrammalarning bunday yaqinligini COVID-IA bilan kasallangan bemorlarning IA bo‘lmagan bemorlarning chastotasidan ustunligi bilan izohlash mumkin.

Bu 3.3-jadval bilan tasdiqlangan., COVID-19 bilan kasallangan bemorlarni aniqlash tezligini ko‘rsatadi (IA bo‘lmaganda).

3.3-rasmda shuningdek, uchta cho‘qqi kuzatiladi: mart, iyun, sentyabr. Ammo ular avvalgi cho‘qqilardan farq qiladi. Agar COVID-IA uyushmalari mavjud bo‘lsa, cho‘qqilar fevral, mart va oktyabr oylarida, ya’ni qish-bahor chegarasida va kuzning o‘rtalarida bo‘lgan va IA bo‘lmasa, biz erta bahorda, yozning boshida va kuzning boshida cho‘qqilarni ko‘ramiz.



3.3-rasm. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarni aniqlash chastotasi (IA bo‘lmaganida)

Albatta, kuzatuvlarning uzoq davom etmasligi sababli, taqdim etilgan ma’lumotlar faqat xronobiologik an’analarni aks ettiradi. Ammo ular ham IA asosan immuniteti buzilgan bemorlarga ta’sir qiladi degan tezisga to’liq qo’shiladi. Shuning uchun biz 3.1- va 3.2-rasmlarining yaqinligini kuzatamiz. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning ko‘payishi, shuningdek, IA infeksiyasining tegishli o‘rishiga olib keladi.

§3.3. Shifoxona xonalari havosining aspergilla bilan ifloslanishining COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IA rivojlanishiga ta’siri

Biz tomonimizdan Farg‘ona viloyati yuqumli kasalliklar shifoxonalarida havoda aspergilla mavjudligi bo‘yicha tekshiruv o‘tkazilgan (II bob). Olingan natijalar 3.7-jadvalda keltirilgan.

Ushbu 3.7-jadvaldan kelib chiqadiki, Aspergilla bilan eng ko‘p ifloslanish 1 va 2-sonli kasalxonalarda kuzatilgan, bu yerda u boshqa muassasalarning ushbu ko‘rsatkichidan sezilarli darajada oshib ketgan (№3, №4, №5). Shu bilan birga, 5-sonli muassasaning urug‘lanishi 3-sonli va 4-sonli kasalxonalarning urug‘lanishidan ancha yuqori bo‘ldi.

**Farg‘ona viloyati yuqumli kasalxonalari havosining aspergillar bilan
ifloslanishi**

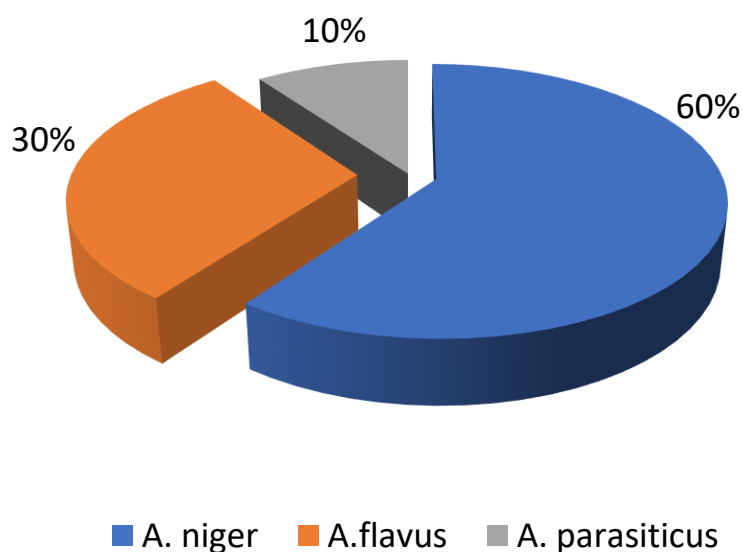
№	Statsionar	Kuzatuvlar miqdori (n)	Venti- lyatsiy a	Aspergilla miqdori, KOE/m ³ M±m	Aspergilla aniqlangan turlari	R
1.	2-sonli FVYUKSH	20/160	yo‘q	41,1±4,3	A. niger	1-3*** 1-4*** 1-5***
2.	RIEMYuPK IATM	20/120	yo‘q	42,2±4,4	A. niger, A. flavus, A. parasiticus	2-3*** 2-4*** 2-5***
3.	RSHTYoIM FF	20/160	bor	15,9±1,6	A. niger, A. parasiticus	3-5**
4.	FVKTTM	15/80	bor	16,1±2,0	A. niger	4-5*
5.	«Davr» klinikasi	10/40	bor	22,85±1,7	A. niger, A. flavus, A. parasiticus	
	Jami	85/560		21,23±1,5	A. niger, A. flavus, A. parasiticus	

Shartli belgilar: * farqlar p <0,05 da ishonchli; ** farqlar p <0,01 da ishonchli; *** farqlar p <0,001 da ishonchli.

Shuni ta’kidlash kerakki, aspergillalar bilan eng ko‘p urug‘langan muassasalarda (№1 va №2), tekshirilgan boshqa muassasalardan farqli o‘laroq, oquvchi-tortuvchi shamollatish yo‘q edi, bu xonalarda yuqori namlikni saqlashga va aspergilla sporalarining to‘planishiga yordam beradi. Bu bilan, ehtimol, 1- va 2-sonli kasalxonalarning ushbu zamburug‘lar bilan yuqori ifloslanish hodisasi tushuntiriladi.

Izolyatsiyalangan aspergilla turlari bo‘yicha tarkibini tahlil qilish shuni ko‘rsatdiki, 1- va 2-sonli shifoxonalarda faqat A. niger topilgan. Boshqa shifoxonalarda Aspergilla har xil turlarining kombinatsiyasi ekilgan (A. niger, A. flavus, A. parasiticus).

Tekshirilgan shifoxonalar havosida aspergillalar orasidan ko‘proq *A. niger* (60%) topilgan, undan keyin *A. flavus* (30%) va *A. parasiticus* (10%) (3.1-rasmga qarang).



3.4-rasm. Tekshirilgan shifoxonalar havosidagi Aspergillalar turlarining ulushlari.

Kasalxonalarda havoning aspergillalar mavjudligiga tahlili ular bilan toza va shartli toza xonalarning nisbatan yuqori ifloslanishini ko‘rsatdi. Havodagi zamburug‘ sporalarining bunday kontsentratsiyasi, ehtimol, yuqori namlik va sifatsiz dezinfeksiya, shuningdek, ta‘minot va tortgichli shamollatishining yo‘qligi bilan bog‘liq. Shu bilan birga, aspergilla koloniyalarining o‘sishi asosan aspergillyoz bilan kasallangan shifoxona xonalari havosida topilgan, aspergillozsiz bemorlar bo‘lgan xonalarda bunday zamburug‘lar ekilmagan. Shunday qilib, natijalar shuni ko‘rsatadiki, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarni havoda aspersilla sporalari yuqori bo‘lgan palatalarga yotqizish bemorlarning ushbu zamburug‘lar bilan kasallanishiga va COVID-IA assotsiatsiyasining paydo bo‘lishiga yordam beradi, bu shubhasiz bemorlarning ahvolini og‘irlashtiradi va prognozni sezilarli darajada yomonlashtiradi.

§3.4. COVID-IA assotsiatsiyasi bilan kasallangan bemorlariga tegishli bo'lgan patologik materiallarning mikologik tadqiqotlar natijalari

3.8-jadvalda COVID-IA assotsiatsiyasi bilan tekshirilgan bemorlarning patologik materialini mikologik o'rganish natijalari keltirilgan.

3.8-jadval.

***Aspergillus spp* zamburug'larini COVID -IA assotsiatsiyasi bo'lgan bemorlarning patologik materialidan ajratish natijalari.**

T/r.	Qo'zg'atuvchilar	Jami
1.	<i>Aspergillus niger</i>	3
2.	<i>Aspergillus rizopus</i>	2
3.	<i>Aspergillus fuzarium</i>	1
4.	<i>Aspergillus flavus</i>	1
5.	<i>Aspergillus fumigatus</i>	2
6.	<i>Aspergillus spp.</i>	28
	Jami	37

Aspergillus spp qo'ziqorinlarining jami 37 shtammi ajratilgan. Ulardan 9 tasi (24,3%) turlar aniqlangan, 28 ta (75,7%) shtamlari – identifikatsiyalanmay qolgan. Aniqlangan turlari quyida taqdim etilgan: *A. niger* (3), *A. rizopus* (2), *A. fumigatus* (2), *A. fuzarium* (1), *A. flavus* (1). In vitro sinovlarida o'rganilgan barcha aspergilla turlari vorikonazol va fargalsga yuqori sezuvchanlikni ko'rsatdi. Bu IA bilan og'rigan bemorlarni antimikotik davolashda ushbu dorilarni qo'llash maqsadga muvofiqligini asoslab berdi.

§3.5. Bob uchun xulosa

Shu tariqa, biz tomonimizdan Farg'ona viloyati tibbiyot muassasalarining RITB da davolangan COVID-19 bilan kasallangan 127 bemor tekshirilgan. Aspergilla galaktomannan antigeni (GM) uchun ijobiy test asosiy guruhni tashkil etgan 86 (67,7 %) bemorda aniqlandi (COVID-19 va invaziv aspergilloz assotsiatsiyasi (IA). Qiyoslash guruhiga IA istisno qilingan 41 bemor (32,3%)

kiritilgan (GM testi salbiy). CD4 + limfotsitlar tarkibini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, asosiy guruhdagi bemorlarda ularning darajasi ancha past bo'lib, $364,4 \pm 15,9$ kl/mkl, qiyosiy guruhida $596,5 \pm 30,6$ kl/mkl, ($p < 0,001$) ni tashkil etdi.

COVID-IA ning xronobiologik xususiyatlarini o'rganish fevral, mart va oktyabr oylarida bunday bemorlarni yilning boshqa oylariga nisbatan tez-tez aniqlashini ko'rsatdi, bu, ehtimol, bemorlarning umumiy immunitet darajasining o'zgarishi bilan bog'liq. Ushbu hodisani profilaktika va diagnostika tadbirlarini rejalashtirish va o'tkazishda hisobga olish maqsadga muvofiq.

Shifoxonalarda havoning aspergilla mavjudligiga tahlili ular bilan toza va shartli-toza xonalarning nisbatan yuqori ifloslanishini ko'rsatdi. Havodagi zamburug' sporalarining bunday kontsentratsiyasi, ehtimol, yuqori namlik va sifatsiz dezinfeksiya, shuningdek, tortuvchi-chiqaruvchli shamollatishining yo'qligi bilan bog'liq. Shu bilan birga, aspergilla koloniyalarining o'sishi asosan aspergillyoz bilan kasallangan shifoxona xonalari havosida topilgan, aspergillyozsiz bemorlar bo'lgan xonalarda bunday zamburug'lar ko'paymagan.

In vitro testlarida o'rganilgan aspergill turlari vorikonazol va fargalsga yuqori sezuvchanlikni ko'rsatdi. Bu IA bilan og'rigan bemorlarni antimikotik davolashda mazkur dorilardan foydalanish maqsadga muvofiqligini asoslab beradi.

Zardob va organizmning boshqa biologik suyuqliklarida (BAL, NBL) aylanib yuruvchi aspergilla galaktomannan (GM) antigenini aniqlash juda muhim ahamiyatga ega va IA ni kasallikning boshlanishiida, ko'pincha klinik alomatlar paydo bo'lishidan va mikotik asoratning rentgenologik belgilari paydo bo'lishidan oldin tashhislash imkonini beradi.

IV BOB. COVID-19 BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDA INVAZIV ASPERGILLYOZ KLINIK KECHISHINING XUSUSIYATLARI, RATSIONAL DAVOLASH VA OLDINI OLISH.

§4.1. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda invaziv aspergillozni ratsional davolash

COVID-IA assotsiatsiyasining bir qismi sifatida IA ni davolash murakkab va ko‘p vaqt talab qiladigan vazifadir. Biz uni darhol boshladik. Bu o‘z ichiga antifungal terapiya va xavf omillarining og‘irligini yo‘q qilish yoki kamaytirishni olgan.

COVID-IA terapiyasi uchun tanlangan dori bo‘lib vorikonazol xizmat qildi (1-kuni 2x6 mg/kg, keyin 2x4 mg/kg/s). Zamburug‘ga qarshi terapiyaning davomiyligi 4-6 hafta davom etdi. Vorikonazol bilan bir qatorda, kompleks davolashning bir qismi sifatida ingalyatsion tarzda nebulizer yordamida mahalliy fargals preparatidan ham foydalanilgan.

4.1-jadvalda tekshirilgan bemorlarni davolashning umumlashtirilgan natijalari keltirilgan.

4.1-jadval

Tekshirilgan bemorlarni davolashning umumiy natijalari

№	Davolash yakuni	Bemorlarning soni, (%)	
		Asosiy guruh	Qiyosiy guruhi
1.	Jarayonni to‘xtatish	76 (88,4)	40 (97,6)
2.	O‘lim holati	10 (11,6)	1 (2,4)
	Jami:	86 (100)	41 (100)

Ushbu jadvaldan ko‘rinib turibdiki, asosiy guruhdagi patologik jarayonni to‘xtatish 88,4% hollarda, taqqoslash guruhida – 97,6%, o‘limli holatlar mos ravishda 11,6% va 2,4% da qayd etilgan. Ushbu ma’lumotlarni tahlil qilishda shuni yodda tutish kerakki, etiotropik antimikotik davolashsiz IA bilan kasallangan bemorlarning deyarli barchasi halok bo‘ladi [27; 277-b., 63; 220-b.].

Asosiy guruhdagi bemorlarni davolashda turli terapevtik yondashuvlarning samaradorligini baholash qiziqish uygʻotgan. Terapevtik chora-tadbirlar majmuasida 52 bemorda antimikotik terapiya sifatida faqat vorikonazol, 15 bemorda esa vorikonazol va fargals kombinatsiyasi qoʻllanilgan (4.2-jadval.). Vorikonazol 20 kun davomida kuniga 2 marta 200 mg, fargals 1:4 suyultirishda kuniga 3 marta nebulizer terapiyasi shaklida 5 ml dan buyurilgan.

4.2-jadval

Ishlatilgan usulga qarab asosiy guruhdagi bemorlarni davolash natijalari

№	Terapiya turi	Bemorlar soni	Даволаш натижалари		P
			Toʻliq toʻxtatish	Oʻlim holati	
1.	Vorikonazol	52	46 (88,5%)	6 (11,5%)	<0,001
2.	vorikonazol va Fargalsa kombinatsiyasi	15	15 (100%)	0	
	Jami	67	61 (91,0%)	6 (9,0%)	

Ushbu jadval maʼlumotlariga asoslanib, antimikotik dorilarning (vorikonazol+fargals) tavsiya etilgan kombinatsiyasining yuqori samaradorligini taʼkidlash mumkin, bu esa oʻlimga olib kelmaydigan davolangan barcha 15 nafar bemorlarda patologik jarayonni toʻxtatishga imkon berdi. Vorikonazol monoterapiyasida oʻlim 6 (11,5%) holatda qayd etilgan ($p < 0,001$).

IA bilan ogʻrigan bemorlarni kombinatsiyalangan usulda davolashda 2-kundan boshlab tana haroratining pasayishi, qonli balgʻam belgilarining pasayishi, kislorodga toʻyinganlikning 80-85% gacha koʻtarilishi shaklida ijobiy dinamika kuzatildi va 4-kuni toʻyinganlik darajasi 90-95% ga yetdi (faol kislorodlanish fonida). Terapiyaning 8-9-kunida bemorlar 95-96% gacha toʻyingan holda mustaqil nafas olishga oʻtdilar. Bemorlarni davolash muddati sezilarli darajada kamaydi.

IA bilan ogʻrigan bemorlarni 60 kunlik etiotropik davolash natijasida omon qolish darajasi 68% ni tashkil etdi (oʻz vaqtida tashhis qoʻyilmasa va IA yetarli darajada davolanmasa, oʻlim darajasi 100% ni tashkil qiladi).

O'tkaziladigan terapiyaning samaradorligini antimikotik terapiya jarayonida CD4 limfotsitlari tarkibidagi o'zgarishlar dinamikasi bilan ham baholash mumkin. Ushbu ma'lumotlar 4.3-jadvalda keltirilgan. Ushbu jadvaldan ko'rinib turibdiki, antifungal davolash ikkala kuzatilgan guruhdagi bemorlarda limfotsitlar darajasining ishonchli o'sishiga yordam berdi. Bunday holda, davolanishdan keyin ushbu ko'rsatkichdagi guruhlar orasidagi farq deyarli ko'rinmay qoldi ($p < 0,05$). Shunday qilib, munosib antimikotik terapiya bemorlarning CD4 limfotsitlari darajasining ishonchli o'sishiga yordam beradi, bu ularning immunitet holatining oshganligidan dalolat beradi.

4.3-jadval

Davolash jarayonida tekshirilgan bemorlarda CD4 limfotsitlar tarkibidagi o'zgarishlar

№	Bemorlar guruhi	Bemorlar soni	CD4 ning miqdori, kl/mkl, $M \pm m$		P
			Davollashdan avval	Davollashdan keyin	
1.	Qiyosiy guruh	20	596,5±30,6	698,0±36,1	<0,05
2.	Asosiy guruh	20	364,4±15,9	801,8±36,8	<0,001
	P		<0,001	>0,05	

§4.2. Qonning asosiy parametrlari bo'yicha o'tkaziladigan terapiya samaradorligini baholash

4.4-jadvalda. asosiy guruhdagi bemorlarni davolash jarayonida umumiy qon tekshiruvi (UQT) ko'rsatkichlarining o'zgarishi aks ettirilgan.

Jadvaldan ko'rinib turibdiki, davolanish sog'lom odamlarning ko'rsatkichlariga nisbatan (mos ravishda $p < 0,01$ va $p < 0,001$) davolash jarayonida gemoglobin darajasi va qizil qon tanachalari sonining sezilarli darajada oshishiga imkon bergan. Trombotsitlarga kelsak, qabul qilinganda ularning soni normal darajadan anchayin ortiq bo'lgan. Davolash jarayonida ularning soni kamaygan, ammo u normal darajaga yetmagan ($p < 0,01$). Bu bilan, COVID-19 bemorlarda qon ivish tizimining faollashishiga olib keladi degan fikr tasdiqlanadi.

**Asosiy guruhdagi bemorlarni davolash jarayonida umumiy qon tekshiruvi
(UQT) ko'rsatkichlarining o'zgarishi**

№	Ko‘rsatkichlar	Sog‘lomlar (n=20) (1)	Asosiy guruh bemorlari (n=20)		R
			Davolashdan avval (2)	Davolashdan keyin (3)	
		M±m			
1.	Gemoglobin (g/l)	108,4±3,15	111,1±4,49	122,25±3,27	2-3>0,05 1-2>0,05 1-3<0,01
2.	Eritrotsitlar (10 ¹² /l)	3,70±0,08	4,0±0,16	4,44±0,15	2-3>0,05 1-2>0,05 1-3<0,001
3.	Trombotsitlar (10 ⁹ /l)	191,15±2,28	238,65±12,89	233,95±12,04	2-3>0,05 1-2<0,001 1-3<0,01
4.	Leykotsitlar(10 ⁹ /l)	7,20±0,31	8,49±0,67	5,78±0,40	2-3<0,01 1-2>0,05 1-3<0,01
5.	Limfotsitlar (%)	31,35±1,36	22,45±2,72	13,9±1,54	2-3<0,05 1-2<0,01 1-3<0,001
6.	EChT (mm/ch)	10,2 ± 1,35	19,05±3,11	9,3±1,41	2-3<0,01 1-2<0,05 1-3>0,05

Dastlab, davolanish paytida leykotsitlar sonining ko'payishi kamaygan, yakunda u normal ko'rsatkichlardan ham past bo'lib qolgan ($p<0,01$). Limfotsitlarga nisbatan ham xuddi shunday holat kuzatilgan, bu immunitetning davom etayotgan nuqsonini ko'rsatadi. Qabul paytida bemorlarda EChT ishonchli tarzda me'yordan yuqori edi, ammo davolanish jarayonida bu ko'rsatkich deyarli normallashtirdi ($p<0,05$).

Olingan ma'lumotlar COVID-1A assotsiatsiyasi bilan og'rigan asosiy guruhdagi bemorlarni davolash jarayonida qonning asosiy parametrlari normallashtirilganligini ko'rsatadi.

**Asosiy guruhdagi bemorlarni davolash jarayonida qonning biokimyoviy
ko'rsatkichlaridagi o'zgarishlar**

№	Ko‘rsatkichlar	sog‘lomlar (n=20) (1)	Asosiy guruh bemorlari (n=20)		R
			Davolashdan avval (2)	Davolashdan keyin (3)	
		M±m			
1.	Umumiy oqsil (g/l)	70,98 ± 1,31	65,06±0,98	73,03±1,04	2-3<0,001 1-2<0,01 1-3>0,05
2.	Siydikchil (mmol/l)	6,86 ± 0,35	6,92±0,89	4,98±0,26	2-3<0,001 1-2>0,05 1-3<0,001
3.	Kreatinin (mkmol/l)	75,38 ± 4,09	76,4±4,67	64,34±3,10	2-3<0,05 1-2>0,05 1-3<0,05
4.	ALT (Ed/l)	0,56 ± 0,03	0,53±0,06	0,70±0,06	2-3<0,05 1-2>0,05 1-3<0,05
5.	AST (Ed/l)	0,38 ± 0,02	0,37±0,04	0,48±0,04	2-3>0,05 1-2>0,05 1-3<0,05
6.	Glyukoza (mmol/l)	4,90 ± 0,19	6,32±0,7	5,22±0,18	2-3>0,05 1-2>0,05 1-3>0,05
7.	SRO (mg/l)	3,23 ± 0,74	21,55±6,23	1,2±0,56	2-3<0,001 1-2<0,01 1-3<0,05

4.5-jadvalda davolash jarayonida qonning biokimyoviy ko'rsatkichlaridagi o'zgarishlari ko'rsatilgan. Qabul paytida bemorlarning umumiy oqsili me'yordan past edi, ammo davolanish jarayonida u deyarli normal darajaga yetdi ($p<0,05$). Qabul qilishda mochevina me'yordan sezilarli darajada yuqori bo'lgan, davolanishdan keyin u normal ko'rsatkichdan ham past bo'ldi ($p<0,001$). Kreatininga nisbatan ham xuddi shunday holat yuz berdi.

Fermentlar (ALT va AST) davolanishdan keyin ham ko'tarilgan holda qolib, normal qiymatlardan sezilarli darajada oshib ketgan ($p<0,05$). Glyukoza o'zgarishi

ishonchsiz edi va normadan deyarli farq qilmadi ($p>0,05$). Davolanishdan oldin SRO darajasi sogʻlom odamlarning koʻrsatkichidan bir necha baravar oshdi va davolanishdan keyin davolanishdan oldingi maʼlumotlarga nisbatan ($p<0,001$) va normaga nisbatan ($p<0,05$) sezilarli darajada kamaydi.

Shunday qilib, asosiy guruhdagi bemorlar qonining asosiy biokimyoviy koʻrsatkichlarini oʻrganish tekshirilayotgan parametrlarni normallashtirish anʼanasini koʻrsatdi. SRO darajasining sezilarli darajada pasayishi ($p<0,001$) ayniqsa muhimdir, bu davolanish samaradorligining yana bir obʼyektiv tasdigʻi boʻlib, kuzatilgan bemorlar uchun qulay prognozni koʻrsatishi mumkin.

4.6-jadval

Qiyosiy guruhdagi bemorlarni davolash jarayonida umumiy qon tekshiruvi (UQT) koʻrsatkichlarining oʻzgarishi

№	Koʻrsatkich	Sogʻlomlar (n=20) (1)	Qiyosiy guruh (n=20)		R
			Davolashdan avval (2)	Davolashdan keyin (3)	
1.	Gemoglobin (g/l)	108,4±3,2	119,6±3,8	115,6±2,8	2-3>0,05 1-2<0,05 1-3>0,05
2.	Eritrositlar (10 ¹² /l)	3,7±0,08	4,21±0,14	4,68±0,12	2-3<0,05 1-2<0,01 1-3<0,001
3.	Trombositlar (10 ⁹ /l)	191,15±2,28	293,75±24,4	268,3±11,66	2-3>0,05 1-2<0,001 1-3<0,001
4.	Leykositlar (10 ⁹ /l)	7,20±0,31	10,08±0,78	6,51±0,35	2-3<0,001 1-2<0,01 1-3>0,05
5.	Limfositlar (%)	31,35±1,36	14,67±2,01	11,55±1,19	2-3>0,05 1-2<0,001 1-3<0,001
6.	EChT (mm/ch)	10,2±1,35	21,05±2,58	11,3±1,07	2-3<0,01 1-2<0,01 1-3>0,05

4.6-jadvalda qiyosiy guruhdagi bemorlarni davolash jarayonida umumiy qon tekshiruvi koʻrsatkichlaridagi oʻzgarishlar koʻrib chiqilgan. Ushbu bemorlarda davolanishdan oldin gemoglobin miqdori meʼyordan yuqori boʻlgan ($p<0,05$).

Davolanishdan keyin u biroz kamaydi, ammo me'yordan yuqori bo'lib qoldi ($p < 0,05$).

Eritrotsitlar davolanishdan oldin ham, keyin ham normal ko'rsatkichlardan yuqori bo'lgan. Davolashdan oldin trombotsitlar me'yordan sezilarli darajada yuqori bo'lgan va davolanishdan keyin biroz pasaygan, ammo hech qachon normal darajaga yetmagan ($p < 0,001$). Davolashdan oldin leykotsitlar me'yordan sezilarli darajada yuqori bo'lgan edi ($p < 0,001$), davolanishdan keyin ularning darajasi sezilarli darajada kamaydi, deyarli normal holatgacha ($p > 0,05$).

Davolashdan oldin limfotsitlar soni me'yordan deyarli ikki baravar past edi, davolanishdan keyin u kamayishda davom etdi. Davolanishdan oldin EChT me'yordan ancha yuqori edi, davolanishdan keyin u deyarli normallashti.

4.7-jadval

Qiyosiy guruhdagi bemorlarni davolash jarayonida qonning biokimyoviy ko'rsatkichlaridagi o'zgarishlar

№	Ko'rsatkich	Sog'lomlar (n=20) (1)	Qiyosiy guruh (n=20)		R
			Davolashdan avval (2)	Davolashdan keyin (3)	
1.	Umumiy oqsil (g/l)	70,98±1,31	66,2±1,35	65,43±1,03	2-3>0,05 1-2<0,05 1-3<0,05
2.	Mochevina (mmol/l)	6,86±0,35	8,5±0,79	6,78±0,39	2-3>0,05 1-2>0,05 1-3>0,05
3.	Kreatinin (mkmol/l)	75,38±4,09	91,14±9,39	80,41±3,7	2-3>0,05 1-2>0,05 1-3>0,05
4.	ALT (Ed/l)	0,56±0,03	0,6±0,06	0,52±0,03	2-3>0,05 1-2>0,05 1-3>0,05
5.	AST (Ed/l)	0,38±0,02	0,39±0,03	0,38±0,02	2-3>0,05 1-2>0,05 1-3>0,05
6.	Glyukoza (mmol/l)	4,90±0,19	7,85±0,96	6,17±0,32	2-3>0,05 1-2<0,01 1-3<0,01
7.	SRO (mg/l)	3,23±0,74	48,10±8,21	6,5±1,07	2-3<0,001 1-2<0,001 1-3<0,05

4.7-jadvalda qiyosiy guruhidagi bemorlarning davolash jarayonida biokimyoviy ko'rsatkichlardagi o'zgarishlar tahlil qilingan. Jadvaldan ko'rinib turibdiki, davolanishdan oldin umumiy protein sezilarli darajada kamaygan, davolanishdan keyin deyarli o'zgarmagan. Mochevina, kreatinin va fermentlar (ALT va AST) tarkibidagi o'zgarishlar ahamiyatsiz bo'lgan ($p>0,05$).

Davolashdan oldin glyukoza darajasi me'yordan ancha yuqori edi va davolanishdan keyin ham shunday bo'lib qoldi ($p<0,01$). Davolashdan oldin SRO normal darajadan sezilarli darajada oshdi ($p<0,001$), davolanish jarayonida u sezilarli darajada kamaydi, ammo shunga qaramay me'yordan yuqori bo'lib qoldi ($p<0,05$).

4.8-jadval

Davolanishdan oldin va keyin IA mavjudligiga qarab bemorlarning umumiy qon tekshiruvi natijalari.

№	Ko'rsatkich	IA aniqlanmagan bemorlar (n=20)		IA aniqlangan bemorlar (n=20)	
		Davolashdan avval	Davolashdan keyin	Davolashdan avval	Davolashdan keyin
1.	Hb (г/л)	119,6±3,8	115,6±2,8	111,1±4,5	122,3±3,3
2.	Eritrotsitlar (10 ¹² /л)	4,2±0,1	4,7±0,1	4,0±0,2	4,4±0,2
3.	Trombotsitlar (10 ⁹ /л)	293,8±24,4	268,3±11,7	238,7±12,9	234,0±12,0*
4.	Leykotsitlar (10 ⁹ /л)	10,1±0,8	6,5±0,4	8,5±0,7	5,8±0,4
5.	Limfotsitlar(%)	14,7±2,0	11,6±1,2	22,5±2,7*	13,9±1,5
6.	EChT (мм/ч)	21,1±2,6	11,3±1,1	19,1±3,1	9,3±1,4

Eslatma. Shunga o'xshash guruhlar o'rtasidagi farqlarning ishonchliligi (davolanishdan oldin va keyin): * - $p<0,05$.

4.8-jadvalda davolanishdan oldin va keyin IA mavjudligiga qarab bemorlarning umumiy qon tekshiruvi natijalari keltirilgan. Ushbu jadvaldan ko'rinib turibdiki, davolanishdan oldin IA bilan og'riq bemorlarda limfotsitlar soni IA bo'lmagan bemorlardan sezilarli darajada oshib ketgan ($p<0,05$). Davolanishdan

so'ng, IA bilan og'rigan bemorlarda trombositlar sonining IA bo'lmagan bemorlarga nisbatan sezilarli darajada pasayishi kuzatildi ($p<0,05$).

4.9-jadval

Davolanishdan avval va keyin IA mavjudligiga qarab bemorlarning qonini biokimyoviy tekshirish natijalari

№	Ko'rsatkichlar	IA aniqlanmagan bemorlar (n=20)		IA aniqlangan bemorlar (n=20)	
		Davolashda n avval	Davolashda n keyin	Davolashda n avval	Davolashda n keyin
1.	Umumiy oqsil (г/л)	66,2±1,4	65,4±1,0	65,1±1,0	73,0±1,0***
2.	Mochevina (mmol/l)	8,5±0,8	6,8±0,4	6,9±0,9	5,0±0,3***
3.	Kreatinin (mkmol/l)	91,1±9,4	80,4±3,7	76,4±4,7	64,3±3,1**
4.	ALT (ЕД/л)	0,6±0,1	0,5±0,03	0,5±0,06	0,7±0,06**
5.	AST (ЕД/л)	0,4±0,03	0,4±0,02	0,4±0,04	0,5±0,04*
6.	Glyukoza (mmol/l)	7,9±1,0	6,2±0,3	6,3±0,7	5,2±0,2**
7.	SRO (mg/l)	48,1±8,2	6,5±1,1	21,6±6,2*	1,2±0,6***

Eslatma. Shunga o'xshash guruhlar o'rtasidagi farqlarning ishonchliligi (davolanishdan oldin va keyin): * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

4.9-jadvalda davolanishdan avval va keyin IA mavjudligiga qarab bemorlarning qonini biokimyoviy tekshirish natijalari ko'rsatilgan. Ko'rinib turibdiki, davolanishdan oldin guruhlardagi farqlar ishonchsiz bo'lgan bo'lsa, IA bilan og'rigan bemorlarda SRO darajasidan tashqari, qiyosiy guruhdagi bemorlarda ($p<0,05$) shunga o'xshash ko'rsatkichdan ancha past bo'lgan.

Davolanishdan keyin farqlar ancha ahamiyatliroq, lekin ko'p yo'nalishli bo'lgan. Shunday qilib, IA bilan og'rigan bemorlarda umumiy oqsil, ALT va AST ko'rsatkichlari sezilarli darajada yuqori bo'lgan va bu bemorlarda o'rganilgan qolgan ko'rsatkichlar IA bo'lmagan bemorlarga qaraganda ancha past bo'lgan.

Taqdim etilgan natijalar shundan dalolat beradiki, tizimli glyukokortikosteroidlar (GKS) bilan davolash paytida COVID-19 bilan og'rigan

bemorlarda o'pka IA rivojlanishi mumkin. Agar COVID-IA assotsiatsiyasiga shubha tug'lsa, ko'krak qafasi a'zolarini MSKT tekshiruv va mikologik tekshiruvdan o'tkazilishi kerak. Eng samarali diagnostika usuli – bu galaktomannan (GM) uchun maxsus test. Vorikonazol va fargals antimikotik dorilar kombinatsiyasining ishonchli, yuqori samaradorligi aniqlandi, bu barcha davolangan bemorlarda erta klinik yaxshilanishga, shuningdek, o'lim holati bo'lmagan holatda patologik jarayonni to'xtatishga imkon berdi.

§4.3. Bob uchun xulosa

RITB dagi bo'lib turgan bemorlarda COVID-19 ning IA bilan bog'lanish darajasi 67,7% ga yetadi. Bunday holda, IA qo'shilishi aniq limfotsitopeniya ($CD4 < 350$) fonida, shuningdek steroidlar, antibiotiklarning yuqori dozalari va qo'shimcha kasalliklarning mavjudligi tufayli yuzaga keladi. O'z vaqtida tashhis qo'yish va davolash bo'lmasa, o'lim darajasi 100% ni tashkil qiladi. Biologik substratlar (BAL, aspirat, balg'am, sarum) da GM ni aniqlash kasallikning dastlabki bosqichida, ko'pincha klinik alomatlar boshlanishidan va rentgenologik belgilar paydo bo'lishidan oldin IA ni tashhislash imkonini beradi.

COVID-IA bilan og'rikan bemorlarni davolash tashhis tasdiqlangandan so'ng, darhol boshlangan. Kompleks terapiya quyidagilarni o'z ichiga oladi: antifungal terapiyani tayinlash, xavf omillarining og'irligini bartaraf qilish yoki kamaytirish, shuningdek, agar kerak bo'lsa, ta'sirlangan to'qimalarni jarrohlik yo'li bilan olib tashlash.

Xavf omillarining og'irligini bartaraf etish yoki kamaytirishga asosiy kasallikni muvaffaqiyatli davolash, steroidlar yoki immunosupressorlarni bekor qilish yoki kamaytirish, shuningdek neytropeniya muvofiqlashtirish orqali amalga oshirilgan.

Antifungal terapiyani kasallikning klinik belgilari yo'qolguncha, radiologik belgilar susayguncha yoki barqarorlashguncha va neytropeniya davri tugaguniga qadar davom ettirilgan. Antifungal terapiyaning davomiyligi 4-6 haftani tashkil qilgan.

Vorikonazol COVID-IA terapiyasi uchun tanlangan dori bo'lib xizmat qildi (1-kuni 2x6 mg/kg, keyin 2x4 mg/kg/s). Vorikonazol bilan bir qatorda, kompleks davolashning bir qismi sifatida mahalliy fargals preparati ham ishlatilgan (kuniga 3 marta nebulizer terapiyasi shaklida 1:4 suyultirishda 5 ml). Kombinatsiyalangan usul bilan davolanishning 2-kunidan boshlab tana haroratining pasayishi, qon tupurish belgilarining pasayishi, to'yinganlikning 80-85% gacha ko'tarilishi shaklida ijobiy dinamika kuzatilgan va 4-kuni to'yinganlik darajasi 90-95% ga yetgan (faol kislorodlanish fonida). Terapiyaning 8-9-kunida bemorlar 95-96% gacha to'yingan holda mustaqil nafas olishga o'tdilar. Bemorlarni davolash muddati sezilarli darajada kamaydi.

Davolash gemoglobin darajasining va davolash jarayonida qizil qon tanachalari sonining sog'lom odamlarning ko'rsatkichlariga nisbatan sezilarli darajada oshirishga yordam berdi. Bemorlarni qabul qilishda trombotsitlar soni normal darajadan sezilarli darajada yuqori bo'lgan. Davolash jarayonida ularning soni ahamiyatsiz darajada kamaydi, bu esa COVID-19 bemorlarda qon ivish tizimining faollashishiga olib keladi degan fikrni tasdiqladi.

Dastlab, davolanish paytida leykotsitlar sonining ko'payishi kamaydi, natijada u normal ko'rsatkichlardan ham past bo'lib qoldi ($p < 0,01$). Limfotsitlarga nisbatan ham xuddi shunday holat kuzatilgan, bu immunitetning davom etayotgan nuqsonini ko'rsatadi. Qabul paytida bemorlarda EChT ishonarli tarzda me'yordan yuqori bo'lgan, ammo davolanish jarayonida bu ko'rsatkich deyarli me'yorlashgan ($p > 0,05$).

Olingan ma'lumotlar COVID-IA assotsiatsiyasi bilan asosiy guruhdagi bemorlarni davolash jarayonida qonning asosiy parametrlari normallashtirilganligini ko'rsatadi.

Davolanishdan oldin SRO darajasi sog'lom odamlarning ko'rsatkichidan bir necha baravar ortiq bo'lgan, davolanishdan keyin esa davolanishdan oldingi ma'lumotlarga ($p < 0,001$) va me'yorga ($p < 0,05$) nisbatan sezilarli darajada kamaygan.

Shu tariqa, asosiy guruhdagi bemorlarning asosiy qon ko'rsatkichlarini o'rganish o'rganilgan parametrlarning normallashtirish an'anasini ko'rsatdi. SRO ($p < 0.001$) darajasining sezilarli darajada pasayishi ayniqsa muhimdir, bu davolanish samaradorligini yana bir obyektiv tasdiq'i bo'lib hisoblanadi va kuzatilayotgan bemorlar uchun qulay prognoz haqida dalolat berishi mumkin.

V BOB. COVID-19 BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA INVAZIV ASPERGILLYOZNI TASHHISLASH VA DAVOLASH ALGORITMLARI

Zamonaviy adabiyotlar ma'lumotlari va o'z tadqiqotlarimiz natijalari asosida biz COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IA diagnostikasi va davolashning quyidagi algoritmlarini ishlab chiqdik.

§5.1. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IA diagnostikasi algoritmi

COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda hayotni xavf ostiga qo'yadigan asosiy mikoz invaziv aspergillyoz (COVID-IA) hisoblanadi. Boshqalar (invaziv kandidoz, mukormikoz va boshqalar) ancha kam uchraydi. COVID-IA asosan reanimasiya va intensiv terapiya bo'limlaridagi bemorlarda (RITB) paydo bo'ladi. RITB bemorlarida COVID-IA darajasi 2,5 - 10%, ventilyatordan foydalanganda esa 18-35% va undan yuqori bo'ladi. COVID-IA rivojlanishi bilan o'lim darajasi 16-25% ga oshadi, davolanishsiz deyarli barcha bemorlar vafot etadi. COVID-IA induktsiyasi RITBda davolanish muddatini 10-37 kunga uzaytirishga olib keladi. COVID-IA ning asosiy qo'zg'atuvchilari (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. fusarium*) in vitro vorikonazol, izavukonazol, kaspofungin, amfoteritsin B (AmV), Fargalsga sezgir va flukonazolga chidamli.

COVID-IA odatda bemor kelganidan 4-15 kun o'tgach, RITBda yoki shamollatish boshlanganidan 3-8 kun o'tgach sodir bo'ladi.

COVID-IA uchun rivojlanish xavf omillari: ventilyator, O'RDS, steroidlar, immunosupressorlar va antibiotiklardan foydalanish, limfotsitopeniya $\leq 1,0 \times 10^9/l$, neytropeniya $\leq 0,5 \times 10^9/l$, dekompensatsiyalangan qandli diabet, SOO'K, xavfli o'smalar. COVID-IA ko'pincha katta yoshdagi erkaklarda rivojlanadi.

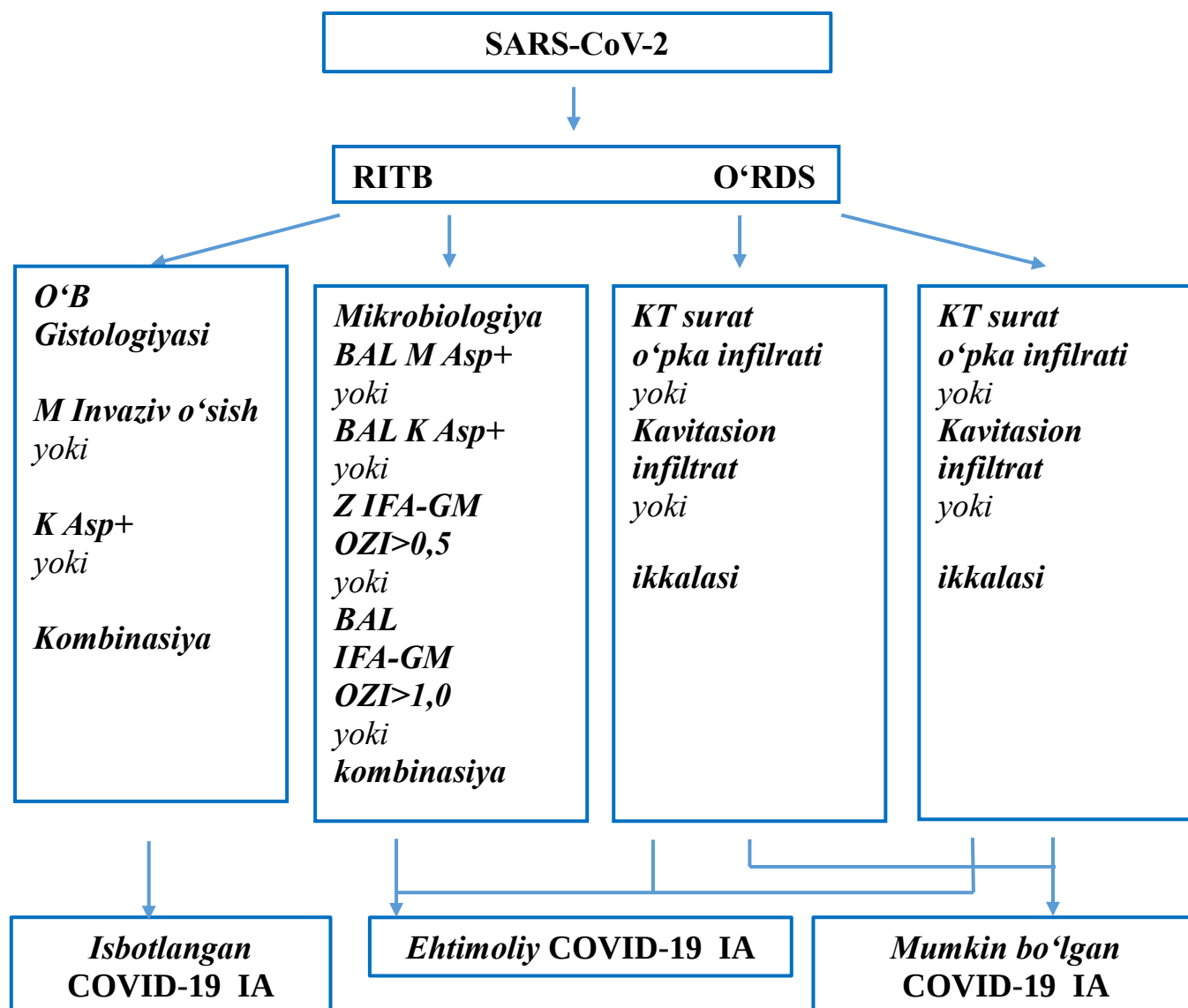
COVID-IA ning asosiy klinik varianti – pnevmoniya, kamdan-kam hollarda – yarali traxeobronxit, keyinchalik markaziy asab tizimi va boshqa organlarning shikastlanishi bilan gematogen disseminatsiya vujudga keladi. COVID-IA ning klinik belgilari o'ziga xos emas.

Zamonaviy serologik usullar zardob yoki boshqa tana suyuqliklarida zamburug‘ organizmlarining hujayra membranasining noyob yuqori immunogen elementlarini indikatsiya qilishga qaratilgan. Qon zardobida aylanib yuruvchi galaktomannan antigeni (GM) ni aniqlash IA diagnostikasida muhim ahamiyatga ega. GM – zamburug‘ organizmining hujayra membranasining molekulyar og‘irligi 35 dan 100 kDa gacha bo‘lgan polisaxaridi, u to‘qimalarda zamburug‘ o‘sishi paytida zardobga tushadi. “Sendvich” usulida immunoferment tahlil (IFT) uchun Platellia Aspergillus Ag test tizimi GM antigenini 1 ng/ml zardob miqdorida aniqlash imkonini beradi, bu esa IA ni kasallikning dastlabki bosqichida, ko‘pincha klinik alomatlar yuzaga kelmasidan va rentgenologik belgilar paydo bo‘lishidan oldin aniqlashga imkon beradi. Diagnostik IFA test tizimi (ishlab chiqarish joyi: Dynamic er Biotechnology (Tianjin) Co., Ltd., Xitoy; Bio-Rad, AQSh) kattalar va bolalarning qon zardobi namunalarida, shuningdek kattalarning bronxoalveolyar lavaji (BAL) namunalarida GM antigenini aniqlashga imkon beradi.

COVID-IA xavf omillari bo‘lgan bemorlarda refraktor antibakterial terapiyaga adekvat isitmada ≥ 3 kun yoki tana harorati normallashtirildandan so‘ng isitmaning yangi epizodida ≥ 2 kun, nafas olish yetishmovchiligining kuchayishi, qonli balg‘am paydo bo‘lishi, ko‘krak qafasida og‘riq yoki plevra ishqalanish shovqini paydo bo‘lishi bilan istisno qilinishi kerak. COVID-IA da o‘pkaning KT yoki RG ga ikki tomonlama yoki bir tomonlama konsolidatsiya yoki destrutsiya o‘choqlari aniqlanadi. COVID-IA ning ko‘rsatib o‘tilgan klinik va radiologik belgilari mavjud bo‘lganda, ta’sirlangan segmentdan BAL olish bilan bronxoskopiya ko‘rsatilgan, bemorda intubatsiya bo‘lganda traxeyal aspirat (TA) yoki bronxoskopik bo‘lmagan yuvish (NBL) qayta olinishi mumkin.

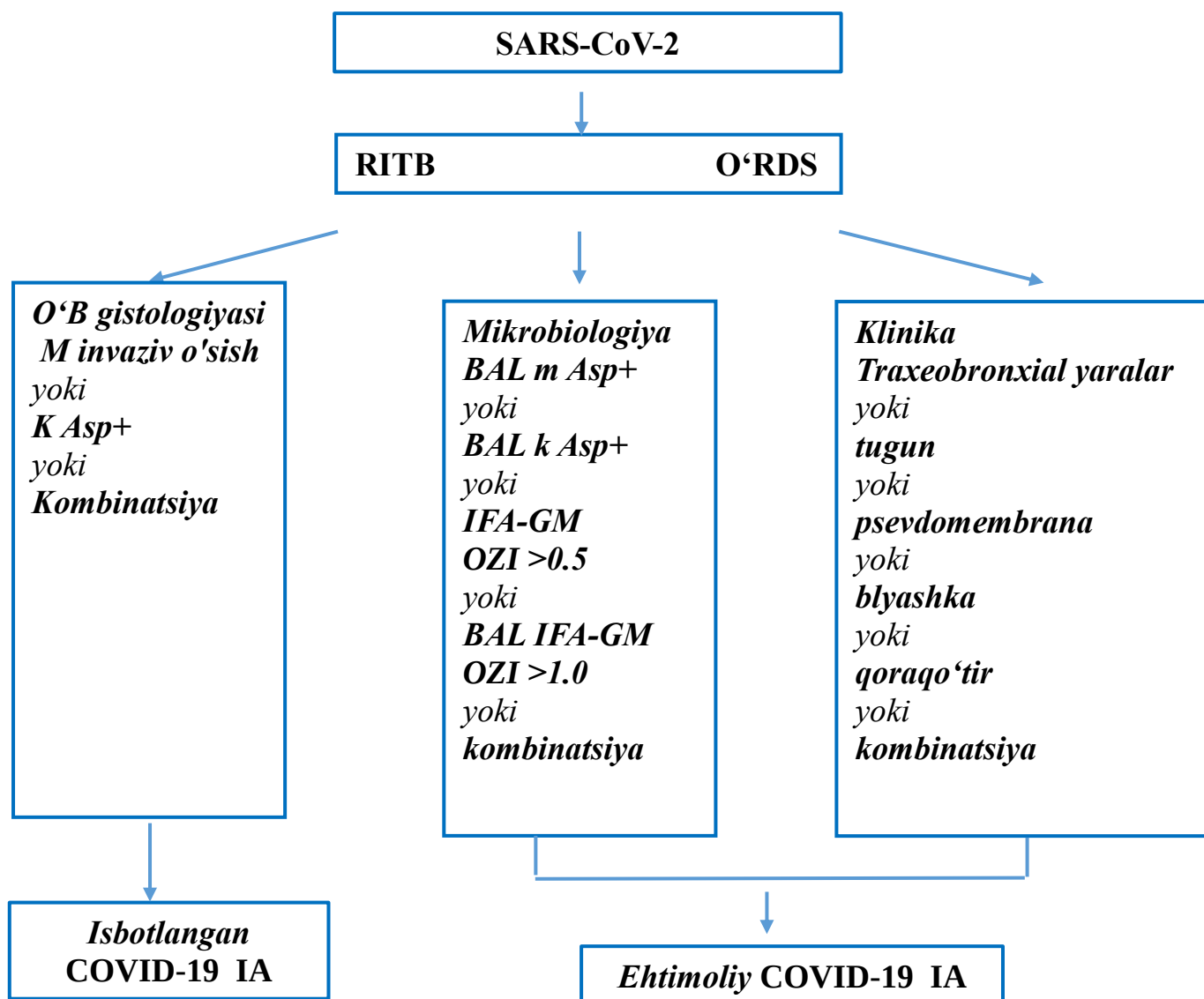
BAL, NBL yoki TA tadqiqotlari galaktomannan (GM) testini, oq kalkoflyuor bilan bo‘yalgan mikroskopiya va Saburo muhitiga ekishni o‘z ichiga olishi kerak. Neytropeniyasi bo‘lmagan bemorlarda, shu jumladan COVID-IA bilan og‘rigan bemorlarda, qon zardobidagi GM ga test yuqori o‘ziga xoslik bilan ajralib turadi. COVID-IA tashhisi klinik va radiologik belgilar, GM testining ijobiy natijalari (qayta aniqlashda qon zardobi – optik zichlik indeksi (IOP) $> 0,5$, BAL – IOP) $> 1,0$,

NBL yoki TA – IOP)> 1,0 bo‘lganda), mikroskopiya va BAL, NBL yoki TA ekilganida. (5.1- va 5.2- rasmlarga qarang).



5.1-rasm. COVID-19 IAni aniqlash va tashhishlash (COVID-19 bilan assotsirlangan o'pka aspergillozi)

Shartli belgilar: O'B – o'pka biopsiyasi, M – mikroskopiya, K – kulturasi, ASP+ – aspergillyoz, BAL – bronxoalveolar lavaj, Z – zardob, IFA-GM – IFAda galaktomannan ko'rinishi OZI – optik zichlik indeksi, KT – kompyuter tomografiyasi, O'RDS – o'tkir respirator distress sindromi



5.2-rasm. COVID-19 IA ni aniqlash va tashhislash (COVID-19 assotsirlangan o'pka aspergillozi, traxeobronxial shakl)

Shartli belgilar: O'B – o'pka biopsiyasi, M – mikroskopiya, K – kulturasi, ASP+ – aspergilloz, BAL – bronxoalveolar lavaj, Z – zardob, IFA-GM – IFAda galaktomannan ko'rinishi OZI – optik zichlik indeksi, KT – kompyuter tomografiyasi, O'RDS – o'tkir respirator distress sindromi

§5.2. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda invaziv aspergillyoz uchun antimikotik terapiya algoritmi

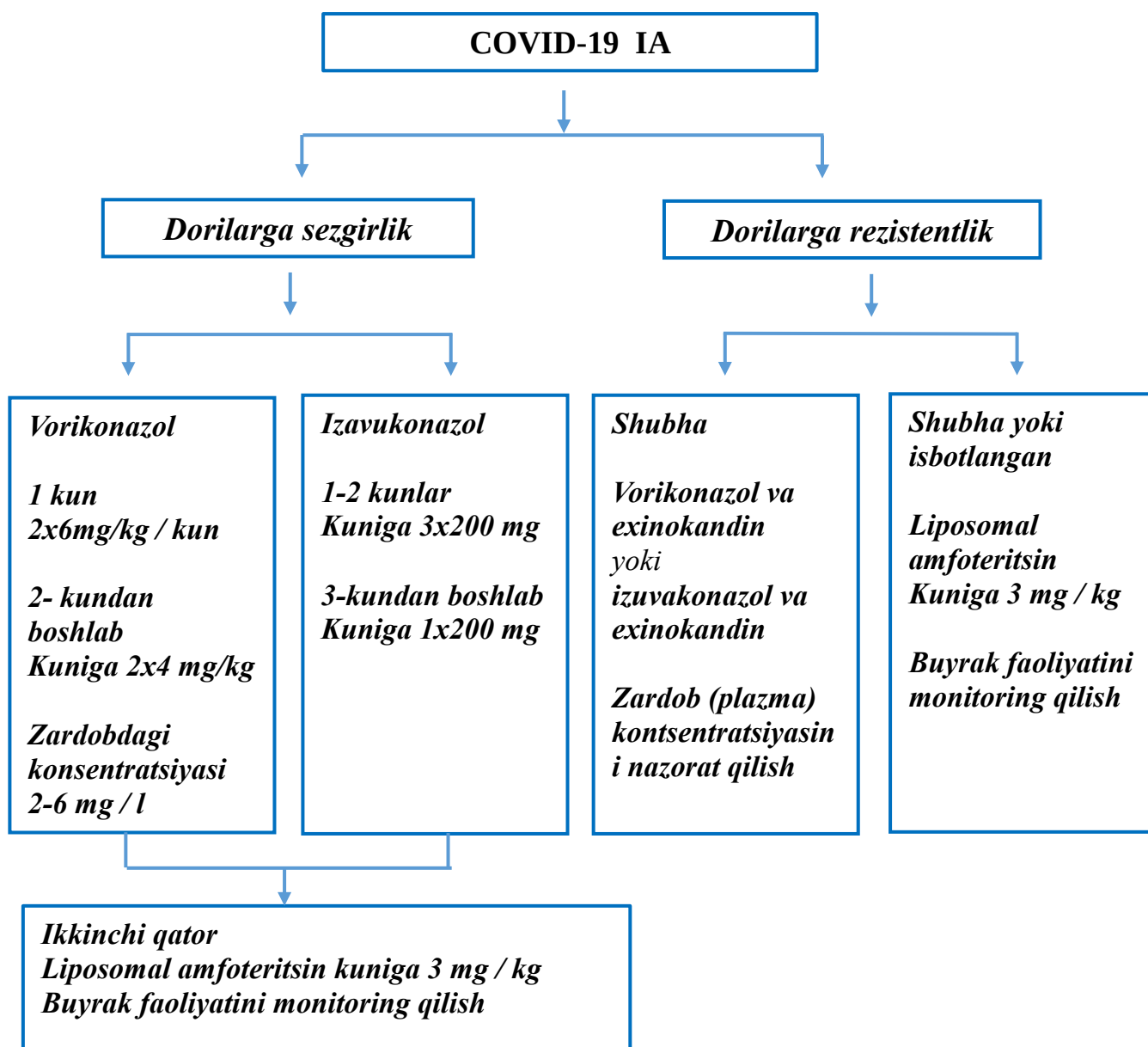
O'pka va umumiy aspergillyozni davolash qiyin vazifa. Uni darhol boshlanishi kerak va antifungal terapiyani, xavf omillarining og'irligini yo'q qilishni yoki kamaytirishni, shuningdek zararlangan to'qimalarni jarrohlik yo'li bilan olib tashlashni o'z ichiga olishi kerak.

COVID-IA ni davolash uchun tanlangan dorilar – vorikonazol (1-kuni 2x6 mg/kg, keyin 2x4 mg/kg/s) va izavukonazol (1-2-kuni 3x200 mg, keyin 200 mg/s). Bemorning ahvoli barqarorlashgandan so'ng, ushbu dorilarni og'iz orqali qo'llash mumkin. Muqobil dori vositalari (liposomal AMV v/v 3 mg/kg/s, lipidli kompleks AMV v/v 5 mg/kg/s va kaspofungin v/v 70 mg 1-kuni, keyin 50 mg/s) vorikonazol yoki izavukonazolni qo'llash mumkin bo'lmaganda buyuriladi. Biz tomonimizdan vorikonazol va Fargals antimikotik dorilar kombinatsiyasining yuqori samaradorligini aniqlangan, bu erta klinik yaxshilanishga, shuningdek, o'limga olib keluvchi holatlar bo'lmaganda, barcha davolangan bemorlarda patologik jarayonni to'xtatishga imkon berdi.

Zamburug'ga qarshi terapiyaning davomiyligi 4-6 haftani tashkil qiladi. Immunitet tanqisligi bo'lgan bemorlarda (masalan, gematologik xavfli o'sma yoki immunosupressiv terapiyasi bor) uzoqroq davolanish talab qilinishi mumkin (3-chizma).

Qutqaruvchi terapiya: kaspofungin 1-kuni 70 mg yuklamali dozada, keyin kuniga 50 mg/sut. Agar tana vazni 80 kg dan ortiq bo'lsa, unda birinchi kuni 70 mg yuklamali doza, so'ngra kuniga 70 mg yuboriladi.

Vaziyat tez yomonlashgani kuzatilmagan holda, antifungal terapiya samaradorligini baholash 4-7-kunlarda amalga oshirilishi kerak. Agar dastlabki davolash samarasiz bo'lsa, boshqa mikozi (mukoromikozi), *Aspergillus spp* qarshiligi (kamdan-kam hollarda), boshqa dorilar bilan o'zaro ta'sirlar, shuningdek vorikonazol farmakokinetikasining xususiyatlari chiqarib tashlanishi kerak.



5.3-rasm. Tavsiya etilgan COVID-19 IA davolash (COVID-19 assotsirlangan oʻpka aspergillozi)

Antifungal terapiya kasallikning klinik belgilari yoʻqolguncha, qoʻzgʻatuvchining infeksiya joyidan yoʻq boʻlib ketishi, radiologik belgilarni toʻxtashi yoki barqarorlashishi, shuningdek neytropeniya davri tugaguniga qadar davom etadi. Bemorning ahvoli barqarorlashguncha davolanishning oʻrtacha davomiyligi 20 kun, toʻliq remissiyaga erishilgunga qadar – 60 kun. Biroq, immunosupressiya saqlanib turgan bemorlarda davolash muolajalari uzoqroq davom etishi kerak.

Xavf omillarining og'irligini bartaraf etish yoki kamaytirish asosiy kasallikni muvaffaqiyatli davolash, steroidlar yoki immunosupressorlarni bekor qilish yoki dozasini kamaytirish, shuningdek neytropeniyani tuzatish orqali amalga oshiriladi.

Ma'lumki, COVID -19 ning asosiy namoyon bo'lishi pnevmoniyadir. Biroq, bunday patologik kasallik nafaqat koronavirus, balki boshqa mikroorganizmlar, shu jumladan bakteriyalar, viruslar, zamburug'lar va oddiy organizmlar bilan ham bog'liq bo'lishi mumkin. Har qanday pnevmoniya kompyuter tomografiyasida aniq ko'rinadi.

Koronavirus pnevmoniyasining o'choqlari xuddi "xira shisha" kabi ko'rinishga ega bo'ladi. Odatda, bu ikki tomonlama pnevmoniya, ko'pincha, ayniqsa dastlabki bosqichlarda, pastki qismlarda. Biroq, COVID-19 bilan bir qatorda, immunosupressiya qilingan bemorlarda o'pkaning o'xshash zararlanishlari, shu jumladan va "xira shisha" alomati bilan, mikozlar, birinchi navbatda, aspergillyozlar tomonidan ham keltirib chiqarilishi mumkin. Bunday sharoitda jiddiy oqibatlariga olib keluvchi diagnostika xatolariga yo'l qo'yilishi mumkin.

Umuman olganda, opportunistik mikozlarni, va xususan, aspergillyozni tashhislashning eng muhim jihati, bu uning o'z vaqtida bajarilishidir, chunki kech tashhis qo'yish qulay natijalar sonini keskin kamaytiradi, shuning uchun ko'pincha haqiqiy sharoitda terapiyani tayinlash faqat klinik ma'lumotlarga asoslanadi. Tashhislashning kultural usullari samaradorligi past, shunga ko'ra sezgirlik va samaradorlik sezilarli darajada yuqori bo'lgan zamburug'larning antigenlari va metabolitlarini aniqlashga asoslangan usullardan foydalanish maqsadga muvofiq.

Zamonaviy serologik usullar zamburug'lar organizmlarining hujayra membranasining noyob yuqori immunogen elementlarini zardob yoki boshqa tana suyuqliklarida indikatsiyalashga qaratilgan. Qon zardobida aylanib yuruvchi galaktomannan antigeni (GM) ni aniqlash IA tashhisotida muhim ahamiyatga ega bo'ladi.

IA ni davolash zudlik bilan boshlanishi kerak va antifungal terapiya, xavf omillarining og'irligini yo'q qilish yoki kamaytirish va zararlangan to'qimalarni jarrohlik yo'li bilan olib tashlashni o'z ichiga olishi kerak.

Shu tariqa, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarni kuzatadigan klinitsistlar invaziv o'pka aspergillozining rivojlanishidan ehtiyot bo'lishlari va klinik material namunalarini yo'ldosh infektsiyani aniqlash uchun keng qamrovli tahlildan o'tkazishlari kerak.

Ushbu tashhishlash algoritmi va davolash usulidan foydalanish natijasida kasalxonalaridagi yotoqlar soni kamaytirildi, o'lim soni kamaydi. Bu har bir bemor uchun moliyaviy xarajatlar ulushini 25 foizga kamaytirishga imkon berdi. Ishlab chiqilgan amaliy tavsiyalarga rioya qilish COVID-19 bemorlarida invaziv o'pka aspergillyozini o'z vaqtida tashhishlash va yetarli darajada davolashga yordam beradi. Bu, o'z navbatida, bemorlarning statsionar davolash vaqtini qisqartirishga imkon beradi va ish qobiliyatini erta tiklanishini ta'minlaydi.

§5.3. O'zbekistonda COVID-19 invaziv aspergillyoz assotsiatsiyasining klinik holati haqida birinchi ma'lumot

COVID-19 koronavirus infektsiyasi tasdiqlangan bemorda o'pka IA klinik holatining O'zbekistonda birinchi tavsifi taqdim etildi. COVID-19 bilan bog'liq IA (COVID-IA) tashhisi klinik alomatlar, xarakterli radiologik belgilar (havoli "yarim oy" alomati) va ijobiy GM testi asosida aniqlandi. Bemor vorikonazol terapiyasini oldi, qoniqarli holatda chiqarildi. Uch oydan keyin COVID-IA remissiyasi tashhisi qo'yildi.

Bemop S., 1966 yilda tug'ilgan, 2020 yil iyul oyida isitma, bezovtalik, balg'amning ko'p ajralishi, yo'talish, ishtahaning yo'qolishi, charchoq, terlash, ko'ngil aynishi, qusish, umumiy zaiflik shikoyatlari bilan kelgan. Anamnezdan ma'lumki, isitma va yo'tal kasalxonaga yotqizilishidan bir necha kun oldin paydo bo'lgan. Bemor PZR usuli bilan SARS-Cov-2 koronavirusga tekshirildi, natijasi – salbiy, yashash joyida ambulatoriya sharoitida simptomatik davolandi. MSKT bilan o'pkada interstitsial o'zgarishlar aniqlandi. Bemor Farg'ona viloyati ko'p tarmoqli tibbiyot markazining pulmonologiya bo'limiga davolanish uchun yuborilgan, u yerda shifoxonadan tashqari pnevmoniya, o'rtacha og'ir kechishi, 2-darajali nafas

yetishmovchiligi tashhisi qo'yilgan. Yondosh kasalliklar: huruj bosqichidagi surunkali gastroduodenit.

Qabul paytida ob'yektiv holat: holati o'rtacha og'ir, terining rangi och pushti, teri osti yog' to'qimasi rivojlanmagan. Tana harorati subfebril $37,0^{\circ}\text{C}$, nafas olish tezligi daqiqasiga 24-26. Ko'krak qafasi silindrsimon. Perkussiyada o'ng tomonning pastki qismlarida tovushining bo'g'iqligi. Yurak ohanglari pasaygan, ritmik, yurak urish tezligi daqiqada 96, qon bosimi 110/80. Til nam, oq qoplama bilan qoplangan, qorin yumshoq, og'riqsiz. Jigar va taloq kattalashmagan. Fiziologik yubormalar me'yorida.

Qon tahlili: gemoglobin - 108 g/l, eritrotsitlar - $3,7 \cdot 10^{12}/\text{l}$; rangli ko'rsatkich - 0,9; leykotsitlar - $5,1 \cdot 10^9/\text{l}$; tayoqchasimon yadrolilar - 6%; segment-yadrolilar - 75%; eozinofillar-2%; monotsitlar-1%; nisbiy va mutlaq limfotsitopeniya-16%– $0,8 \cdot 10^9/\text{l}$; EChT - 7 mm/s, trombositlar - $210 \cdot 10^9/\text{l}$.

Biokimyoviy tahlil: umumiy oqsil - 68,8 g/l, glyukoza-6,0 mmol/l, umumiy bilirubin – 20 mmol/l, bog'langani - 8 mmol/L, bog'lanmagani -12 mmol/l, ALT-10 nmol/L, AST-17 nmol/L.

Takroriy MSKT da ikkala o'pkada interstitsial o'zgarishlar saqlanib qolgan.

Quyidagi terapiya o'tkazildi: deksametazon eritmasi 4 mg tomchilatib kuniga 1 marta № 5, tseftazidim 1,0 v/m kuniga 2 marta - №7, dipiridamol sutkasiga 75 mg - №7, magniy preparatlari, plazma o'rnini bosuvchi va steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilar. O'tkazilayotgaan davolash fonida bemorning ahvoli yaxshilandi, shuning uchun u pulmonolog nazorati ostida yashash joyida ambulatoriya davolanishiga yuborildi.

2020 yil sentyabr oyida bemor tana haroratining $37-37,5^{\circ}\text{C}$ gacha ko'tarilishi bilan ahvolining takroriy yomonlashishi qayd etildi. U kuniga bir marta 4 mg/m sxema bo'yicha favipiravir, sefoperazon, deksametazonni ambulatoriyada qabul qildi. Umumiy holatning ozgina yaxshilanishi bilan subfebril holat saqlanib qoldi va 7 kundan so'ng, terapiyaga qaramay, isitma 39°C gacha ko'tarildi. Bemor yana Farg'ona viloyati tibbiyot markazining pulmonologiya bo'limiga yotqizildi. Qon tekshiruvi: gemoglobin-125,5 g/l; eritrotsitlar- $3,8 \cdot 10^{12}$; rang ko'rsatkichi-0,9;

leykotsitlar - $4,1 \cdot 10^9/l$; tayoqcha-yadroli neytrafillar – 4%; segment yadroli neytrafillar – 78%; monotsitlar – 2%; nisbiy va mutlaq limfotsitopeniya saqlanib qoldi-16% ($0,65 \cdot 10^9/l$); EChT-20 mm/soat; trombositlar - $220 \cdot 10^9/l$.

Biokimyoviy qon tekshiruvi: umumiy oqsil - 82,8 g/l; glyukoza – 3,6 mmol/l; umumiy bilirubin - 22 mkmol/l; bog‘langan bilirubin - 10 mkmol/l; erkin - 12 mkmol/l; ALT – 0,22 mkm/mol; AST – 0,19 mkm/mol.

Bo‘limda tizimli glyukokortikosteroidlar (GKS) bilan terapiya davom ettirildi (deksametazon 4 mg/m kuniga 1 marta - №10), antiviral, detoksifikatsiya terapiyasi, O₂ ingalyatsiya qilindi.

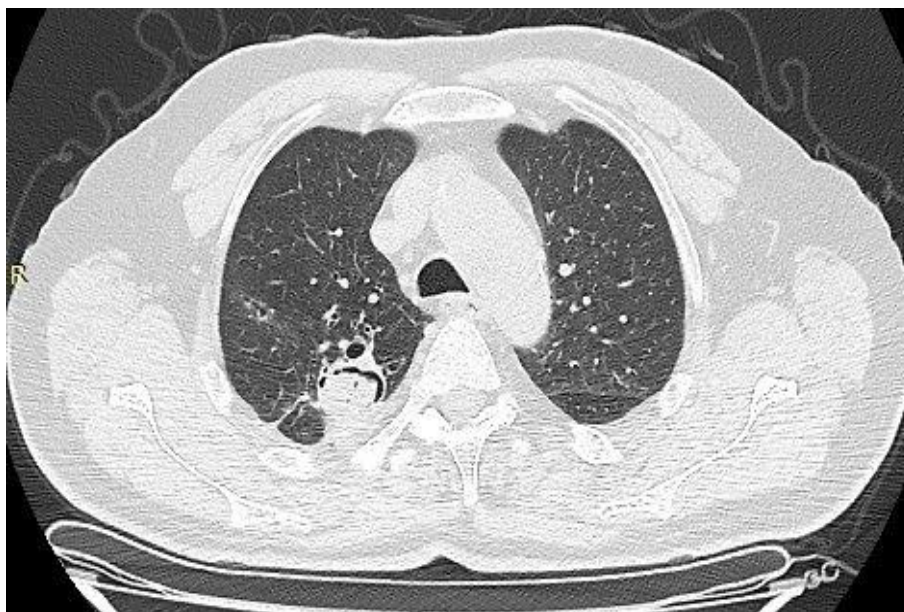
25.09.2021 yildagi ko‘krak qafasi organlarining takroriy MSKT bilan o‘ng o‘pkaning 2-segmentida periferiya bo‘yicha destrukttsiya o‘chog‘i bilan o‘pka parenximasida zichlanish joyi aniqlandi (havoli “yarim oy” alomati) (5.1- rasm).

Bemorda o‘pkaning shikastlanishi bilan invaziv mikoz borligiga shubha qilingan va shuning uchun bronxoalveolyar yuvish (BAL) tekshiruvi bilan diagnostik fibrobronxoskopiya o‘tkazilgan, BALda GM uchun ijobiy test natijasi olingan (IOP - 3,6). Immunologik tekshiruvda CD4-limfotsitlar darajasi 295 kl/mkl (norma: 550-1600 kl/mkl).

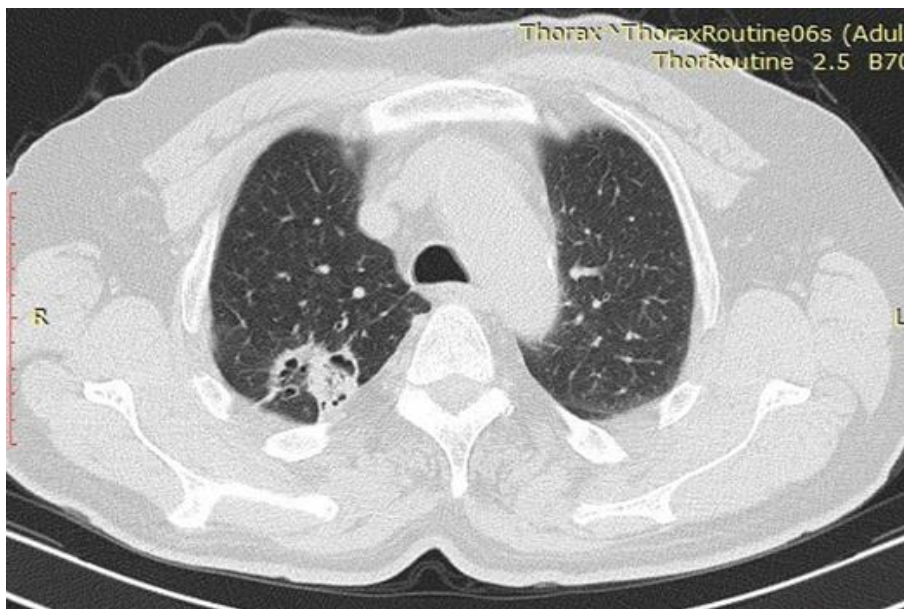
Bemorda xavf omillari (tizimli GKS dan foydalanish, CD4 limfotsitlar sonining klinik jihatdan sezilarli darajada pasayishi bilan uzoq muddatli limfotsitopeniya), klinik alomatlar, xarakterli radiologik belgilar (havo “yarim oyi” alomati), shuningdek laboratoriya natijalari asosida COVID-IA tashhisi qo‘yildi. Bemor 20 kun davomida kuniga 2 marta 200 mg vorikonazol bilan birgalikda kuniga 3 marta nebulayzer terapiyasi shaklida 1:4 suyultirishda 5 ml nisbatda Fargals mahalliy biotexnologik preparati terapiyasini oldi. Davolash boshlanganidan bir hafta o‘tgach, tana haroratini normallashtirish, nafas olish yetishmovchiligini kamaytirish, umumiy ahvolining yaxshilanishi ko‘rinishida klinik samara namoyon bo‘ldi (bemor faollashdi, ishtaha paydo bo‘ldi). Kislorod terapiyasi to‘xtatildi. Kompleks davolanishning 20-kunida dinamikada MSKT bilan qattiq tarkibiy qism ichidagi bo‘shliq hajmining sezilarli darajada pasayishi qayd etildi (1- va 2- rasm.).

Nazorat tadqiqotida BALda GM ga test natijasi – salbiy. CD4-limfotsitlar - 496 kl/mkl.

Bemor yashash joyidagi pulmonolog va yuqumli kasalliklar bo'yicha shifokor bilan keyingi ambulatoriya kuzatuviga yuborildi, antimikotik terapiyani davom ettirish tavsiya etildi. Terapiya boshlanganidan uch oy o'tgach, COVID-IA remissiyasi tashhisi qo'yildi.



5.4-rasm.



5.5-rasm.

Bemor S. ning o'pka MSKT qabul qilinganda (5.4-rasmga qarang) va kompleks davolashning 20-kunida (5.5-rasmga qarang).

Shunday qilib, O'zbekistonda birinchi marta postkovid davrda IA ning klinik holati yoritib berilgan. Fargals biotexnologik preparati bilan birgalikda nebulizer ingalyatsiyasi shaklida yetarli antifungal terapiyani o'z vaqtida aniqlash va tayinlash mikotik asoratlarni erta va samarali bartaraf etishga, o'pkada zararlanishning erta epitelizatsiyasiga, shuningdek bemor umumiy holatining sezilarli darajada klinik yaxshilanishiga va hayot sifatini yaxshilashga imkon berdi.

§5.4. Bobga hulos

Zamonaviy adabiyotlar ma'lumotlari va o'z tadqiqotlarimiz natijalari asosida biz tomonimizdan COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IA diagnostikasi va davolashning samarali algoritmlari ishlab chiqilgan. Ulardan foydalanish O'zbekistonda birinchi marta zamonaviy serologik usullardan foydalangan holda keng qamrovli tekshiruvda xavf guruhiga kiruvchi va RITBda statsionar davolanayotgan immunkomprometiv bemorlarda COVID-19 (67,7%) da opportunistik invaziv aspergilyozning ishonchli chastotasini aniqlashga imkon berdi. Bu ishlab chiqilgan algoritmlarni ixtisoslashtirilgan muassasalar amaliyotiga kengroq joriy etish va ushbu kontingent bemorlarida mikotik asoratlarga nisbatan o'ta ehtiyotkorlik bilan munosabatda bo'lish, ularni o'z vaqtida tashhishlash, profilaktika choralarini kuchaytirish va etiotropik terapiyani shoshilinch o'tkazish zarurligini ko'rsatadi.

XOTIMA

Dunyoda o'ta xavfli yangi patogen – COVID-19 koronavirusining (SARS-CoV-2) paydo bo'lishi ushbu virus va patogen zamburug'lar (Aspergillalar) o'rtasida sezgir, birinchi navbatda immun yetishmovchiligi bemorlarni zararlashda raqobatning sezilarli darajada oshishiga olib keldi. Natijada, og'ir kechuvchi va ko'pincha noqulay prognoz bilan bog'liq pnevmoniya rivojlanish xavfi sezilarli darajada oshdi, bu esa bunday bemorlarga ehtiyotkorlik bilan munosabatda bo'lish zarurligini keltirib chiqaradi [18; 38-49-b., 49; 671-676-b., 54; 48-58-b., 86; 497-506-b., 101; 15-45-b.].

Koronavirusning kirish darvozasi – yuqori nafas yo'llarining epiteliyasi va oshqozon va ichak epiteliyositlari. Infeksiyaning dastlabki bosqichi bo'lib qo'zg'atuvchining II turdagi angiotensinga aylantiruvchi ferment (APF2) retseptorlari bo'lgan maqsadli hujayralarga kirib borishi hisoblanadi. APF2 inson hujayralarining ko'p turlarining sitoplazmatik membranasida, shu jumladan o'pkadagi II-turdagi alveolyar hujayralarda, ingichka ichak enterotsitlarida, arteriya va venalarning endotelial hujayralarida, arteriyalarning silliq mushak hujayralarida, turli organlarning to'qimalarida makrofaglarda joylashgan [69; 47-54-b., 75; 91-b., 110; 1501-1509-b., 122; 2052-b.].

COVID-19 ning asosiy namoyon bo'ladigan ko'rinishi pnevmoniyadir. Biroq, bunday patologik holat nafaqat koronavirus, balki boshqa mikroorganizmlar, shu jumladan bakteriyalar, viruslar, zamburug'lar va sodda organizmlar bilan ham bog'liq bo'lishi mumkin. Har qanday pnevmoniya kompyuter tomografiyasida aniq ko'rinadi. Ushbu tekshiruvda koronavirus pnevmoniyasining o'choqlari “xira shisha” ga o'xshab ko'rinadi. Odatda bu ikki tomonlama pnevmoniya, ko'pincha, ayniqsa dastlabki bosqichlarda, pastki qismlarda kuzatiladi. Immuntanqis bemorlarda COVID-19 bilan bir qatorda o'pkaning shunga o'xshash zararlanihlari, shu jumladan “xira shisha” alomatini mikozlar, birinchi navbatda, aspergillyozlar ham chaqirishi mumkin. Bunday sharoitlarda jiddiy oqibatlariga olib keluvchi diagnostika xatolari ro'y berishi mumkin. COVID-19 ning invaziv mikozlar (IM)

bilan birlashishi ham ehtimoldan holi emas [18; 38-49-b., 29; 14-22-b., 116; 18-25-b.].

O'pka va umumiy aspergillyozni davolash qiyin vazifa. Samarali terapiya kompleks bo'lishi kerak va o'z ichiga antifungal dorilarni qo'llashdan tashqari patogenetik terapiya, yo'ldosh kasalliklarni davolash, mikoza rivojlanishining xavf omillarini yo'q qilish va kamaytirish, birinchi navbatda mahalliy yoki tizimli immunitetning buzilishi, shuningdek, agar kerak bo'lsa, jarrohlik aralashuvni o'z ichiga olishi kerak [4; 3-11-b., 13; 5-18-b., 80; 310-319-b., 105; 1033-1044-b.].

Antifungal terapiyani tayinlash va o'tkazishda antimikotiklarning xususiyatlari va o'ziga xosliklarini hisobga olish kerak. Mavjud antifungal dorilarning katta sonidan IA ni davolash uchun faqat juda tor qatoridan foydalanish mumkin. Tanlangan dori vorikonazol, muqobillari esa – kaspofungin, amfoteritsin B lipid kompleksi va posakonazol hisoblanadi [13; 5-18-b., 15; 249-269-b., 125; 46-50-b., 132; 287-b.].

Munosib antifungal terapiya yo'lida jiddiy yon va toksik ta'sirlarni rivojlanish xavfi, shuningdek ko'pincha antimikotiklarning yuqori narxi muhim to'siq bo'ladi. Shu munosabat bilan uni nazorat qilish, davolash va oldini olish samaradorligini oshirish uchun yangi yondashuvlar va vositalarni izlash juda dolzarb bo'lib tuyuladi. Yuqoridagilardan kelib chiqqan holda, mahalliy biotexnologik preparat Fargalsni o'rganish istiqbolli ko'rinadi. Bu avtotrof temir oksidlovchi bakteriyalar metabolitlari majmuasi bo'lib, bakteriyalardan tashqari *Candida* va *Aspergillus* avlodlarining zamburug'lari, shuningdek viruslar, nojo'ya ta'sirlarning past chastotasi, shuningdek, ta'sirlangan to'qimalarning trofikasini stimulyatsiya qilishni o'z ichiga olgan keng mikroblarga qarshi ta'sir doirasi bilan tavsiflanadi [5; 70-72-b., 63; 220-b.].

Aspergillyozning o'pka shakllarida o'lim darajasi 20-35% ni tashkil qiladi. Umumiy (septik) shaklda prognoz yomon. Davolashlarsiz IA deyarli har doim o'limga olib keladi [4; 3-11-b., 27; 277-b., 53; 89-94-b., 82; 165-b.].

Adabiyot tahlili immuntanqis bemorlarda, shu jumladan COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda uning ahamiyati va dolzarbligi haqida dalolat beradi. Biroq,

mikozlarning yetarli darajada o'rganilmaganligi, tashhisning murakkabligi va sermashaqqatligi, immunologik jihatlarning yetarli darajada baholanmaganligi yetishmovchilikni va buning natijasi sifatida terapiyaning past samaradorligini va yuqori o'lim darajasini belgilab beradi. Bularning barchasi ushbu yo'nalishdagi ilmiy tadqiqotlarni kengaytirish va chuqurlashtirish zarurligini asoslab beradi.

Yuqoridagilardan kelib chiqqan holda, ushbu ishni bajarish uchun quyidagi hal qilinmagan va yetarlicha o'rganilmagan masalalar turtki bo'ldi:

- COVID-19 da, IM, xususan, IA ning roli, ayniqsa RITB sharoitida;
- Klinik ko'rinishlar va yo'ldosh kasalliklarning xususiyatlarini aniqlash va hisobga olish, bu shubhasiz mikozlarni dastlabki tashhishlashda foydali bo'ladi;
- Etiologik tuzilishi, klinik kechishi va IM qo'zg'atuvchilarining zamonaviy antifungal vositalarga sezgiriligida mintaqaviy farqlarni o'rganish muhim ilmiy hissa bo'ladi;
- Qo'zg'atuvchilarning antifungal dorilarga qarshiligining doimiy o'sishini, shuningdek ularning yetarli darajada arzon emasligi va yuqori narxini hisobga olgan holda, mahalliy biotexnologik Fargals preparatining in vitro va in vivo antimikotik faolligini o'rganish juda istiqbolli ko'rinadi;
- Terapevtik kompleksga mahalliy Fargals preparatini kiritish bilan IA ni davolash va oldini olishning zamonaviy usullarining samaradorligini o'rganish muhim hisoblanadi;
- IA va COVID-19 assotsiatsiyasini tashhishlash va davolash uchun arzon va samarali tavsiyalarni ishlab chiqish dolzarbdir.

Biz tomonimizdan COVID-IA assotsiatsiyasi bilan RITB bemorlarining xavf omillari, klinik belgilari va omon qolish darajasini o'rganib chiqilgan. Farg'ona viloyati tibbiyot muassasalari RITBda davolanayotgan 127 nafar COVID-19 kasallari tekshirilgan. Bemorlar $55,5 \pm 1,4$ yoshda bo'lib, ulardan erkaklar 53 (41,7%), ayollar 74 (58,3%) ni tashkil etgan. 90,6% hollarda bemorlar antibiotiklarni qabul qilishgan, 87,4% hollarda GkS ni. Aspergilla galaktomannan antigeni (GM) uchun ijobiy test asosiy guruhni tashkil etgan 86 (67,7 %) bemorlarda aniqlandi (COVID-19 va invaziv aspergillyoz assotsiatsiyasi (IA). Qiyosiy guruhga IA

chiqarib tashlangan 41 bemor (32,3%) kiritilgan (GM testi salbiy). CD4 + limfotsitlar tarkibini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, asosiy guruhdagi bemorlarda ularning darajasi ancha past bo'lib, $364,4 \pm 15,9$ kl/mkl ni, qiyosiy guruhda $596,5 \pm 30,6$ kl/mkl, ($p < 0,001$) ni tashkil etdi.

COVID-IA ning xronobiologik xususiyatlarini o'rganish fevral, mart va oktyabr oylarida bunday bemorlarni yilning boshqa oylariga nisbatan tez-tez aniqlanishini ko'rsatdi, bu, ehtimol, bemorlarning umumiy immunitet darajasining o'zgarishi bilan bog'liq. Profilaktika va diagnostika tadbirlarini rejalashtirish va o'tkazishda ushbu hodisani hisobga olish maqsadga muvofiq.

Shifoxonalarda havoning aspergilla mavjudligiga tahlili ular bilan toza va shartli-toza xonalarning nisbatan yuqori ifloslanishini ko'rsatdi. Havodagi zamburug' sporalarining bunday kontsentratsiyasi, ehtimol, yuqori namlik va sifatsiz dezinfeksiya, shuningdek, tortuvchi-chiqaruvchli shamollatishining yo'qligi bilan bog'liq. Shu bilan birga, aspergilla koloniyalarining o'sishi asosan aspergillyoz bilan kasallangan bemorlar joylashgan shifoxona xonalari havosida topilgan, aspergillyozsiz bemorlar bo'lgan xonalarda bunday zamburug'lar ko'paymagan. Shu tariqa, olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarni Aspergilla sporalari havosida yuqori bo'lgan palatalarga yotqizish bemorlarning ushbu zamburug'lar bilan kasallanishiga va COVID-IA assotsiatsiyasining paydo bo'lishiga sabab bo'ladi, bu shubhasiz bemorlarning ahvolini og'irlashtiradi va prognozni sezilarli darajada yomonlashtiradi.

Biz tomonimizdan *Aspergillus spp* zamburug'larining jami 37 shtammi ajratilgan. Ulardan 9 tasi (24,3%) identifikatsiyalangan, 28 ta (75,7%) shtammlar esa – identifikatsilanmay qolgan. Aniqlangan turlari: *A. niger* (3 shtamm), *A. rizopus* (2), *A. fumigatus* (2), *A. fuzarium* (1), *A. flavus* (1). In vitro sinovlarida o'rganilgan barcha aspergilla turlari vorikonazol va fargalsga yuqori sezuvchanlikni ko'rsatdi. Bu IA bilan og'rigan bemorlarni antimikotik davolashda ushbu dorilarni qo'llash maqsadga muvofiqligini asoslab berdi.

Umuman olganda, opportunistik mikozlarni va xususan aspergillyozni tashhislashning eng muhim jihati bo'lib, tashhislashni o'z vaqtida bajarish

hisoblanadi, chunki kech tashhis qo'yish qulay natijalar sonini keskin kamaytiradi, shuning uchun ko'pincha real sharoitlarda terapiyani tayinlash faqat klinik ma'lumotlarga asoslanadi. Kultural diagnostika usullarining samaradorligi past, shuning uchun sezgirlik va samaradorlik sezilarli darajada yuqori bo'lgan zamburug'larining antigenlari va metabolitlarini aniqlashga asoslangan usullardan foydalanish maqsadga muvofiq.

Zamonaviy serologik usullar zamburug'lar organizmlarining hujayra membranasining noyob yuqori immunogen elementlarini zardobda yoki boshqa tana suyuqliklarida indikatsiyalashga qaratilgan. Zardob va boshqa tana suyuqliklarida (BAL, NBL) aylanib yuruvchi Aspergilla galaktomannan (GM) antigenini aniqlash juda muhim va IA ni kasallikning boshida, ko'pincha klinik alomatlar paydo bo'lishidan va mikotik asoratning rentgenologik belgilari paydo bo'lishidan oldin tashhislash imkonini beradi.

COVID-IA assotsiatsiyasining bir qismi sifatida IA ni davolash murakkab va ko'p mehnat talab qiladigan vazifadir. Biz uni darhol boshladik. U o'z ichiga antifungal terapiya va xavf omillarining og'irligini bartaraf etish yoki kamaytirishni oladi.

Vorikonazol COVID-IA terapiyasi uchun tanlangan dori bo'lib xizmat qildi (1-kuni 2x6 mg/kg, keyin 2x4 mg/kg/s). Antifungal terapiyaning davomiyligi 4-6 haftani tashkil qildi. Vorikonazol bilan bir qatorda, kompleks davolashning bir qismi sifatida nebulizer yordamida ingalyatsion tarzda mahalliy Fargals preparatidan ham foydalanilgan.

Antimikotik dorilar tavsiya etilgan kombinatsiyasining (vorikonazol+Fargals) yuqori samaradorligi aniqlangan, bu esa o'lim holati to'liq qayd etilmagan barcha 15 ta davolangan bemorlarda patologik jarayonni to'xtatishga imkon berdi. Vaholanki, vorikonazol monoterapiyasida o'lim 6 (11,5%) holatda qayd etilgan ($p < 0,001$).

IA bilan og'rigan bemorlarni kombinatsiyalangan usulda davolashning 2-kundan boshlab tana haroratining pasayishi, qon tupurish belgilarining pasayishi, to'yinganlikning 80-85% gacha ko'tarilishi shaklida ijobiy dinamika kuzatildi va 4-

kuni to'yinganlik darajasi 90-95% ga yetdi (faol kislorodlanish fonida). Terapiyaning 8-9-kunida bemorlar 95-96% gacha to'yingan holda mustaqil nafas olishga o'tdilar. Bemorlarni davolash muddati sezilarli darajada kamaydi.

O'tkazilayotgan terapiyaning samaradorligi haqida shuningdek, antimikotik terapiya jarayonida CD4 limfotsitlari tarkibidagi o'zgarishlar dinamikasi bilan ham xulosa qilish mumkin. Shu bilan birga, kuzatilgan ikkala guruhdagi bemorlarda limfotsitlar darajasining sezilarli darajada oshishi kuzatildi, bu ularning immunitet holatining oshganligini ko'rsatadi.

Bundan tashqari, davolanish sog'lom odamlarning ko'rsatkichlariga nisbatan (mos ravishda $p < 0,01$ va $p < 0,001$) davolash jarayonida gemoglobin darajasi va eritrotsitlar sonining sezilarli darajada oshishiga imkon berdi. Trombotsitlarga kelsak, qabul qilinishda ularning soni normal darajadan ishonchli tarzda ortiq bo'lgan. Davolash jarayonida ularning soni kamayishi kuzatilgan, biroq u normal darajaga yetmagan ($p < 0,01$). Shunday qilib, COVID-19 bemorlarda qon ivish tizimining faollashishiga olib keladi degan fikr tasdiqlandi.

Leykotsidlarning dastlab yuqori bo'lgan soni, davolanish paytida pasaydi, natijada u normal ko'rsatkichlardan ham past bo'lib qoldi ($p < 0,01$). Qabul qilish paytida bemorlarda EChT me'yordan ishonarli tarzda yuqori edi, ammo davolanish jarayonida bu ko'rsatkich deyarli normallashti ($p < 0,05$).

Olingan ma'lumotlar COVID-1A assotsiatsiyasi bo'lgan asosiy guruhdagi bemorlarni davolash jarayonida qonning asosiy parametrlari normallashtirilganligini ko'rsatadi.

Qonning biokimyoviy ko'rsatkichlariga kelsak, qabul qilishda bemorlarda umumiy oqsil me'yordan past bo'lganligi aniqlandi, ammo davolash jarayonida u deyarli normal darajaga yetdi ($p < 0,05$). Qabul qilinganda mochevina me'yordan sezilarli darajada yuqori edi, davolanishdan keyin u normal ko'rsatkichdan ham past bo'lib qoldi ($p < 0,001$). Kreatininga nisbatan ham xuddi shunday holat yuz bergan.

Fermentlar (ALT va AST) davolanishdan keyin ham ko'tarilib, normal qiymatlardan sezilarli darajada oshib ketdi ($p < 0,05$). Glyukoza o'zgarishi ishonchsiz bo'ldi va normadan deyarli farq qilmadi ($p > 0,05$). Davolanishdan oldin CRO

darajasi sog'lom odamlarning ko'rsatkichidan bir necha baravar oshiq bo'lgan va davolanishdan keyin davolanishdan oldingi ma'lumotlarga nisbatan ($p < 0,001$) va me'yorga nisbatan ($p < 0,05$) sezilarli darajada kamaydi.

Shunday qilib, asosiy guruhdagi bemorlar qonining asosiy biokimyoviy ko'rsatkichlarini o'rganish o'rganilgan parametrlarni me'yorlashish an'anasini ko'rsatdi. CRO darajasining sezilarli darajada pasayishi ayniqsa muhimdir, bu davolanish samaradorligining yana bir ob'yektiv tasdig'i bo'lib, kuzatilgan bemorlar uchun qulay prognozni ko'rsatishi mumkin.

Taqdim etilgan natijalar shuni ko'rsatadiki, tizimli glyukokortikosteroidlar (GKS) bilan davolash paytida COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda o'pka IA rivojlanishi mumkin. Agar COVID-IA assotsiatsiyasiga shubha tug'ilsa, ko'krak qafasi a'zolarini MSKT tekshiruvi va mikologik tekshiruv o'tkazilishi kerak. Eng samarali tashhishlash usuli-bu galaktomannan (GM) uchun maxsus test. Vorikonazol va fargals antimikotik dorilar kombinatsiyasining ishonchli yuqori samaradorligi aniqlangan bo'lib, u erta klinik yaxshilanishga, shuningdek, o'lim holatisiz barcha davolangan bemorlarda patologik jarayonni to'xtatishga imkon berdi.

Shunday qilib, RITB da joylashgan bemorlarda COVID-19 ning IA bilan bog'lanish darajasi 67,7% ga yetadi. Bunday holda, IA qo'shilishi aniq limfotsitopeniya ($CD4 < 350$) fonida, shuningdek steroidlar, antibiotiklarning yuqori dozalari va qo'shimcha kasalliklarning mavjudligi tufayli yuzaga keladi. O'z vaqtida tashhis qo'yish va davolash bo'lmasa va o'lim darajasi 100% ni tashkil qiladi. Biologik substratlarda (BAL, aspirat, balg'am, zardob) GM ni aniqlash kasallikning dastlabki bosqichida, ko'pincha klinik alomatlar paydo bo'lishidan va rentgenologik belgilar paydo bo'lishidan oldin IA tashhisini qo'yishga imkon beradi.

Zamonaviy adabiyotlar ma'lumotlari va o'z tadqiqotlarimiz natijalari asosida biz COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IA diagnostikasi va davolashning samarali algoritmlarini ishlab chiqdik. Ulardan foydalanish O'zbekistonda birinchi marta Farg'ona viloyati RITB da xavf ostida bo'lgan va statsionar davolanayotgan immuntanqis bemorlarda zamonaviy serologik usullardan foydalangan holda

kompleks tekshiruvda COVID-19 da opportunistik invaziv aspergillyozning ishonchli chastotasini (67,7%) aniqlash imkonini berdi. Bu ishlab chiqilgan algoritmlarni ixtisoslashtirilgan muassasalar amaliyotiga kengroq joriy etish va bemorlarning ushbu kontingentidagi mikotik asoratlarga nisbatan o'ta ehtiyotkorlik bilan munosabatda bo'lish, ularni o'z vaqtida tashhislash, profilaktika choralarini kuchaytirish va etiotropik terapiyani shoshilinch o'tkazish zarurligini ko'rsatadi.

XULOSALAR

«Fargʻona viloyati sharoitida COVID-19 assotsirlangan oʻpkaning aspergillyozi» mavzusidagi monografiya natijalari boʻyicha quyidagi xulosalar shakllantirildi:

1. Zamonaviy yuqori axborotli test-tizimlarini qoʻllash orqali COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda aspergillus galaktomannan antigenini aniqlash Oʻzbekiston Respublikasi (Fargʻona viloyati)da COVID-19 IA assotsiatsiyasini uchrash chastotasi boʻyicha obʻektiv maʼlumotlarni olishga imkon berdi, bu 67,7% ni tashkil etdi.

2. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IA ni qoʻshilishi, bemorda mavjud boʻlgan yondosh kasalliklar fonida keskin ifodalangan limfotsitopeniya ($CD4 < 350$), shuningdek uzoq muddat yuqori dozada steroidlar, antibiotiklar qabul qilishi natijasida kuzatildi. Fevral, mart va oktabr oylarida bemorlarda COVID-19 IA assotsiatsiyasining yilning boshqa oylariga nisbatan sezilarli darajada tez-tez aniqlanishi kuzatildi, bu ehtimol bemorlarda umumiy immunitet darajasining oʻzgarishi bilan bogʻliq. Xavosida aspergillus sporalari yuqori boʻlgan palatalarda COVID-19 bilan kasallangan bemorlarni yotqizish COVID-19 IA assotsiatsiyasining paydo boʻlishiga sharoit yaratib beradi, bu shubhasiz kasallikning kechish ogʻirligini kuchaytiradi va oqibatini yomonlashtiradi.

3. COVID-19 IA bilan zararlangan va IA bilan zararlanmagan bemorlarning deyarli barchasida nafas etishmovchiligi, yoʻtal va tana xaroratini koʻtarilishidan shikoyat qilishlari aniqlandi. Qonli balgʻam IA bilan kasallangan bemorlarda, IA bilan kasallanmaganlarga qaraganda ancha koʻp aniqlandi (mos ravishda 50,0% va 26,8%; $p < 0,01$).

4. Bemorlarni MSKT tekshiruvi paytida oʻpkada patologik oʻchoqlar (oʻpka parenximasining zichlangan qisimlarida chegaralari destruksiya uchragan oʻchoqlar mavjudligi, havoli "yarim oy" simptomi) faqat COVID-19 IA (46,5%) bilan ogʻrigan bemorlarda aniqlangan. IA boʻlmagan bemorlarda bunday patologik oʻchoqlar aniqlanmadi.

5. Biz tomondan taklif etilgan antimikrob vositalar (vorikonazol+Fargals)ni kombinatsiyalashgan holda qo'llash usuli amaldagi vorikonazol bilan davolashdan ko'ra yuqori samarali ekanligini tasdiqlandi, natijada barcha davolangan bemorlarda patologik holatni bartaraf etishga va o'lim holatlarini to'liq yo'qotilishiga erishildi. Kombinatsiyalashgan davolash usuli kasallik belgilarining erta yo'qolishiga (isitma va qonli balg'am), hamda davolash muddatining kamayishiga yordam berdi.

6. COVID-19 IA assotsirlangan bemorlar uchun ishlab chiqilgan tashxis va davolash algoritmini qo'llash bemorlarni davolash samaradorligi oshishini, o'lim holati kamayishini, RITBda o'rinlar va kunlar soni kamayishini ta'minladi, bu esa bitta kasalga to'g'ri keladigan xarajatlarni sezilarli darajada qisqarishiga sabab bo'ldi.

AMALIY TAVSIYALAR

1. Tizimli glyukokortikosteroidlar (GKS) bilan davolash fonida COVID-19 bilan ogʻrigan bemorlarda oʻpka IA rivojlanishi mumkin. Agar COVID-IA assortsiatsiyasiga shubha tugʻilsa, koʻkrak qafasi aʼzolarini MSKT tekshiruv va mikologik tekshiruv oʻtkazilishi kerak. Eng samarali tashhislash usuli – bu galaktomannan (GM) uchun maxsus test hisoblanadi.

2. Tashhis tasdiqlangandan soʻng darhol COVID-IA bilan ogʻrigan bemorlarni davolashni boshlash kerak. Kompleks terapiya quyidagilarni oʻz ichiga oladi: antifungal dorilarni buyurish, xavf omillarining ogʻirligini bartaraf qilish yoki kamaytirish, shuningdek, agar kerak boʻlsa, zararlangan toʻqimalarni jarrohlik yoʻli bilan olib tashlash.

3. Xavf omillarining ogʻirligini bartaraf etish yoki kamaytirish asosiy kasallikni muvaffaqiyatli davolash, steroidlar yoki immunosupressorlarni bekor qilish yoki kamaytirish, shuningdek neytropeniya toʻgʻrilash orqali amalga oshiriladi.

4. Antifungal terapiyani kasallikning klinik belgilari yoʻqolguncha, radiologik belgilar toʻxtatilguncha yoki barqarorlashguncha va neytropeniya davri tugaguniga qadar davom ettirilishi kerak. Antifungal terapiyaning davomiyligi 4-6 hafta.

5. COVID-IA assortsiatsiyasining ishlab chiqilgan tashhislash va davolash algoritmidan foydalanish koʻrsatilgan bemorlarni oʻz vaqtida aniqlash va ularga samarali etiotropik terapiya oʻtkazish imkonini beradi, bu esa davolanish vaqtini qisqartiradi va bemorlarning omon qolish muddatlarini oshiradi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Авдеева М.Г., Мозгалёва Н.В., Пархоменко Ю.Г. Злокачественное течение инвазивного лёгочного аспергиллёза при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2021. Т. 26, № 2. С. 84–91.
2. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ходунова Е.Е. и другие. Криптококкоз в гематологической практике. // Терапевтический архив. - 2013. - Т.85, №11. - С.41-46.
3. Бабаченко И.В., Орлова Е.Д., Лобзин Ю.В. Влияние пандемии COVID-19 на сезонность респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Журнал инфектологии. - 2022;14(2):39-46.
4. Багирова Н.С. Роль грибковых инфекций в современной клинике. // Злокачественные опухоли. – 2013. – №2. - С.3-11.
5. Баженов Л.Г., Маматкулов И.Х., Алматов Б.И., Шаниева З.А. Антимикробная активность препарата «Фаргалс» и перспективы его использования для контроля нозокомиальных инфекций. // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – 2012. - №4. - С.70-72.
6. Баринаева А.Н., Плавинский С.Л., Зайцева Е.Е. Микозы у ВИЧ-инфицированных больных. // Проблемы медицинской микологии. - 2012. - Т.14. - №2. - С.34-38.
7. Борзова Ю.В., Богомоллова Т.С. Инвазивные микозы в Санкт-Петербурге. // Инфекция и иммунитет. - 2012. - Т.2, № 1. - С. 355.
8. Боровицкий В.С. Пневмоцистная пневмония. Этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение (лекция). // Проблемы медицинской микологии. - 2012. - Т.14, №1. - С.13-20.
9. Бурова С.А. Инвазивные микозы в отделениях интенсивной терапии: обзор литературы. // Инфекции в хирургии. - 2014. - Т.12, №2. - С.12-16.
10. Бутыльский А.Н., Кузник., Розенберг В.Я. Динамика показателей иммунитета у больных в различных стадиях ВИЧ-инфекции. // Мед.иммунология - 2005. - Т.7, №2-3. - С.153-154.

11. Васильева Н.В. Факторы патогенности *Cryptococcus neoformans* и их роль в патогенезе криптококкоза: дис. ... д-ра. биол. наук. - СПб., 2005. - 340 с.
12. Васильева Н.В., Елинов Н.В., Богомолова Т.С. и другие. Микологические культуральные исследования: Методические рекомендatsii. - СПб., 2013. - 47 с.
13. Васильева Н.В., Климко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендatsii. // Вестник СПб МАПО, 2010. - №4. - С.5-18.
14. Веселов А.В. Изавуконазол - новый противогрибковый препарат класса триазолов. // Проблемы медицинской микологии. - 2015. - № 4. - С.18-24.
15. Веселов А.В. Новые лекарственные формы позаконазола: краткий клинико-фармакологический обзор. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2016. - Т.18, №4. - С.249-269.
16. Временные методические рекомендatsii. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), Версия 14, 27.12.2021. М., 233 с.
17. Гигиенические подходы к изучению и оценке микогенной нагрузки внутренней среды помещений /Щербинская И. П. [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены; Беларус. науч. о-во гигиенистов. – Минск, 2014. – Вып. 24, т. 1. – С. 36–38.
18. Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Камышова Д.А. и другие. Инвазивный аспергиллёз лёгких у больных COVID-19. Журнал инфектологии. – 2021. - 13(1) – С.38-49.
19. Дроздова М.В. Заболевания крови. Гл.2. Гемобластозы. М., 2010. – С.148-246.
20. Ефименко М.В., Учакина Р.В. Особенности сезонных показателей иммунитета и иммуноэндокринных взаимосвязей у подростков приамурья, - Здоровье. Медицинская экология. Наука – 2009, 2 (37). – С.9-10.

21. Залялиева М.В., Аскарова Л.И., Мирахмедова Н.Н. и другие. Динамика концентраций иммуноглобулинов А, М, G, Е и ЦИК при прогрессировании ВИЧ-1 инфекции. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2015. - №6. - С. 37-42.

22. Захарова Д.А., Балухто Д.А., Будина Д.В. и другие. Клинические и иммунологические особенности вторичной иммунной недостаточности у лиц разного возраста. Смоленский мед. альманах. - 2018. - С. 119-121.

23. Зиятдинов В.Б., Бадамшина Г.Г., Исаева Г.Ш. Характеристика микологической обсемененности воздуха в медицинских организациях. Перм.мед. журнал – 2016, №4, 107-112.

24. Зюзгин И.С. Инвазивные микозы у пациентов с острыми лейкозами на фоне цитостатической химиотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб.: 2016. - 18 с.

25. Каракина М.Л., Климушева Н.Ф., Чернова Т.В. Иммунокомпрометированные пациенты в многопрофильном лечебном учреждении. // Пульмонология. - 2017. - Т.27, №3. - С.392–397.

26. Киселева И.В., Ларионова Н.В., Григорьева Е.П., Ксенафонтов А.Д., Аль Фаррух М., Руденко Л.Г. Особенности циркуляции респираторных вирусов в пред- и пандемические по гриппу и COVID-19 периоды // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 6. С. 1009–1019.

27. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. /Руководство для врачей. 3-е изд. перераб. и доп. - М.: Фармтек, 2017. – 277 с.

28. Климко Н.Н., Шадривова О. В., Хостелиди С. Н. и другие. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования. Онкогематология. – 2014. - №2. – С.13-19.

29. Климко Н.Н., Шадривова О.В. Инвазивный аспергиллёз при тяжёлых респираторных вирусных инфекциях (гриппе и COVID-19). Журнал инфектологии, 2021, Т. 13, №4, С.14-22.

30. Клинический протокол лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями и профилактики осложнений новой коронавирусной инфекции. МЗ РУз., Ташкент, 2021, 31 с.

31. Клясова Г.А., Охмат В.А., Паровичникова Е.Н. и др. Эффективность позаконазола в профилактике инвазивных микозов у больных острыми миелоидными лейкозами. // Медицинский совет. - 2017. - №14. - С.118-124.

32. Кононов А. Н. Тревога о будущем в условиях пандемии коронавирусной инфекции: исследование методом контент-анализа // Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Психологические науки. 2020. № 3. С. 18–28.

33. Корнишева В. Г. Могилева Е.Ю. Микозы при ВИЧ-инфекции. // Проблемы медицинской микологии. - СПб., 2013. - Т.15, №4. - С. 10-19.

34. Костинов М.П. Иммунокомпрометированные пациенты - кто они? «Забывшие» группы. ФГБНУ НИИВиС им. И.И. Мечникова, СПб., 2016. - 41 с.

35. Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б. Иммунные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19. Пульмонология. 2020; 30 (5): 700–708. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708.

36. *Кострюкова Н.К., Карпин В.А., Гудков А.Б. Влияние гелиогеофизических факторов на инфекционный процесс. Сиб. мед. журн. 2004; 8: 5–8.*

37. Кулько А.Б. Спектр возбудителей глубоких микозов человека. // Онкогематология. - 2012. - №3. - С.55-61.

38. Кулько А.Б., Митрохин С.Д. Лабораторная диагностика грибковых инфекций легких у больных туберкулезом. // Проблемы медицинской микологии. -2005. - Т.7, №3. - С.25-29.

39. Лабунец И.Ф., Гриневич Ю.А. Биологические ритмы функций иммунной системы и возможности их регуляции у больных со злокачественными новообразованиями (обзор литературы и результаты собственных исследований). - Клиническая онкология, №2 (14), 2014. – 1-7.

40. Ларионова В.Б., Быков Д.А. Кандидоз при гемобластозах. // Онкогематология. - 2007. - №1. - С.62-71.

41. Литвицкий П. Ф., Жевак Т. Н. Гемобласты. Лейкозы лимфоидного происхождения. // Вопросы современной педиатрии. - 2016. - Т.15, №5. - С.457-470.

42. Лусс Л.В. Вторичная иммунная недостаточность и иммунокомпрометированный пациент. В чем проблемы? // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2007. - Т.11, № 2. - С.21-48.

43. Лусс Л.В., Мартынов-Радужинский А.А. Вторичная иммунная недостаточность, всегда ли нужны иммуномодуляторы? // Медицинский совет. - 2014. - №2. - С.40-45.

44. Мустафаева Д. А. Динамика заболеваемости оппортунистическими инфекциями при ВИЧ-инфекции. // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2014. - Т.1, №3. - С.278-279.

45. Мухамедова З.М., Атамуратова Ф.С. Пандемия COVID-19 в Узбекистане и некоторые вопросы этики вакцинации. Медицина и организация здравоохранения, 2022, т. 7, № 2, С.82-88.

46. Намазова-Баранова Л.С., Садеки Н.М.Я., Эфендиева К.Е. Новые данные по эволюции пандемии COVID-19: обзор литературы. Педиатрическая фармакология. 2021;18(4):314–319.

47. Несвижский Ю.В., Волчкова Е.В., Филина Ю.С. и другие. Разработка комплексного подхода к терапии инфекции, вызванной грибами рода Candida. // Эпидемиология и инфек. болезни. - 2015. - Т.20, №1. - С.27-31.

48. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. Архивъ внутренней медицины. – 2020. - Т.10, №2. – С.87-93.

49. Овсянников Н.В., Билевич О.А., Зенкова Л.А., Васильева О.В. Инвазивный аспергиллез, ассоциированный с коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19. Пульмонология. 2021; 31 (5): 671–676.

50. Покровский В.В. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека в России. // Тер. архив. - 2016. - Т.11, №88. - С. 4-11.

51. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. - Смоленск: МАКМАХ, 2007 - 464 с.

52. Рахимова М. А., Рязанцев С. В. Меры поддержки населения в Республике Узбекистан во время пандемии COVID-19// ДЕМИС. Демографические исследования. 2022. Т. 2. № 2. С. 201–209.

53. Романова Е. И., Красавцев Е. Л., Тарасенко С. В. Генерализованный аспергиллез на фоне IV клинической стадии ВИЧ-инфекции. // Проблемы здоровья и экологии. - 2018. – Т.56, № 2. - С. 89-94.

54. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др. Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у амбулаторных пациентов. Медицинский оппонент, №1(9), 2020: с. 48-58.

55. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Факторы резистентности и иммунитет при глубоких микозах. //Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2004. - №1. - С.15-20.

56. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. /Руководство для врачей (2-е изд.). - М.: Издательство Бином, 2008. - 480 с.

57. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Агилова Ю.Н. Клинико-иммунологические особенности инфекционных осложнений у больных множественной миеломой. // Вестник РАМН. - 2015. - Т.70, №5. - С.534–540.

58. Соминина А. А., Даниленко Д. М., Столяров К. А. и др. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(4): 28–39.

59. Справочник по профилактике и лечению COVID-19. Первая клиническая больница Медицинского факультета Университета Чжэцзян. Справочник составлен на основании клинических данных и опыта. КНР, 2020. - 49 с.

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

61. Тилавбердиев Ш.А. Антимикотическая активность препарата «Фаргалс» и опыт его клинического применения. Проблемы медицинской микологии, 2020, Т.22, №3, С.135.

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

63. Тилавбердиев Ш.А. Глубокие микозы у иммуносупрессированных больных: клиника, диагностика, лечение и профилактика: дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 2020. – 220 с.

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

65. Филоненко Е.С., Крячок И.А. Инвазивные микозы в гематологии. Современные стандарты диагностики и лечения. //Клиническая онкология - 2015. – Т.20, № 4. - С.49-61.

66. Ходунова Е.Е., Фролова И.Н., Паровичникова Е.Н. и другие. Криптококкоз в гематологической практике. // Тер. архив. - 2013. - №11. - С.41-46.

67. Царев С. В. Роль микромицетов в аллергопатологии. Современные подходы к диагностике и терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.09 / С. В. Царев. – М., 2010. – 50 с.

68. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. – 541 с.

69. Шадривова О. В., Фролова Е. В., Тараскина А.Е., Климко Н.Н. Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты инвазивного аспергиллеза. // Журнал инфектологии. - 2017. - Том 9, № 1. - С.47-54.

70. Шадривова О. В., Фролова Е. В., Филиппова Л. В. и другие. Клинико-иммунологические особенности инвазивного аспергиллеза у больных с лимфомой Ходжкина. // Клиническая онкогематология. - 2014. - №2. - С.233-238.

71. Яковлев А.А. О возможных механизмах формирования цикличности и сезонности в эпидемическом процессе. - Эпидемиология и инфекционные болезни, 2012, №4, 58-62.

72. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Иммунодефицитные состояния и иммунокомпрометированный пациент. // Рос.мед. журнал. - 2008. - № 2. - С.44-50.

73. Ai T. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases [published online ahead of print, 2020 Feb 26] // Radiology. 2020. 200642. Doi: 10.1148/radiol.2020200642.

74. Alanio A, Dellièrè S, Fodil S, et al. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir. Med.*, 2020, 8(6):48–49.

75. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)—From Immunology to Treatment. *J. Fungi.*, 2020, 6(2):91.

76. Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, et al. COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, 202(1):132–135.

77. Ascioglu S., Rex J.H., de Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. // Clin Infect Dis. - 2002. - Vol.34. - P.7–14.

78. Barouch D.H., Deeks S.G. Immunologic strategies for HIV-1 remission and eradication. // Science. - 2014. - Vol.345, No6193. - P.169-174.

79. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, p. ciaa1065.

80. Bassetti M., Scudeller L., Giacobbe DR. et al. Developing definitions for invasive fungal diseases in critically ill adult patients in intensive care units. Protocol of the FUNgal infections Definitions in ICU patients (FUNDICU) project. *Mycoses*, 2019; 62(4): 310-9.

81. Borman A.M., Palmer M.D., Fraser M. et al. COVID-19-associated invasive aspergillosis: data from the UK national mycology reference laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 2020; 59 (1): e02136–20. DOI: 10.1128/JCM.02136-20.

82. Brown G.D., Denning D.W., Gow N.A. et al. Hidden killers: human fungal infections. // *Sci. Transl. Med.* - 2012. - Vol.19, No4. - P.165.

83. Bruno C., Minniti S., Vassanelli A., Pozzi-Mucelli R. Comparison of CT features of *Aspergillus* and bacterial pneumonia in severely neutropenic patients. // *J. Thorac Imaging.* - 2007. - Vol.22, No2. - P.160-165.

84. Caira M., Trecarichi E.M., Tumbarello M. et al. Uncommon yeast infections in hematological patients: from diagnosis to treatment. // *Expert Rev Anti Infect Ther.* - 2011. - Vol.9, No11. - P.1067-1075.

85. Carby M., Hodson M., Banner N. Refractory pulmonary aspergillosis treated with caspofungin after heart-lung transplantation. // *Transpl. Int.* - 2004. - Vol. 17, No9. - P.545-548.

86. Chaolin H. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China? *Lancet*, 2020; 395: 497–506 Published Online January 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

87. Chaomin Wu et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* Published online March 13, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.099.

88. Chauhan B., Hutcheson P., Scavin R., Bellone C. MHC restriction in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Front. Biosci.* - 2003. - Vol. 1, No8. - P. 140-148.

89. Chen N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

90. Clancy CJ, Nguyen MH. Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? *Clin. Infect. Dis.*, 2020, 71(10):2736–43.

91. Cornet M., Mallat H., Somme D. et al. Fulminant invasive pulmonary aspergillosis in immunocompetent patients. // *Clin. Microbiol. Infect.* - 2003. - Vol.9, No12. - P.1224-1227.

92. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance 14 www.thelancet.com/infection Published online December 14, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30847-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30847-1).

93. Delliere S, Dudoignon E, Fodil S, et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2020, S1198743X20307564.

94. Denning D. Invasive aspergillosis. // *Clin Infect Dis.* - 1998. - Vol.26. - P.781-805.

95. Denning D., Cadranet J., Beigelman-Aubry C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. // *Eur Respir J.* - 2016. – Vol.47. - P.45-68.

96. Fianchi L., M. Picardi M., Cudillo L. et al. *Aspergillus niger* infection in patients with haematological diseases. // *Mycoses.* - 2004. - Vol. 47, No3. -P.163-167.

97. Franzen D., Boldt A., Sennekamp H. A comparison of high-resolution computerized tomography and magnetic resonance imaging in the evaluation of

allergic bronchopulmonary aspergillosis. // *Pneumologic.* - 2003. - Vol.57, No11. - P.648-654.

98. Garces I., Roblero R., Alvarez- Lerma F. et al. Lung aspergillosis. Role of the corticoids as associated risk factor in the patient with chronic bronchitis. // *Rev. Clin. Esp.* - 2003. - Vol.203, No10. - P.472-474.

99. George J., Suleyman G. Infection Nosocomial Fungal Infections. // *Disease Clinics of North America.* - 2016. - Vol.30, Issue 4. - P.1023-1052.

100. Glimp R., Bayer A. Pulmonary aspergilloma. Diagnostic and therapeutic considerations. // *Chest.* - 2002. - P.1988 -1994.

101. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*, 2020, 323(16):1545.

102. Grysczyk H., De Roux A., Grassot A. et al. Antimycotic treatment of pulmonary aspergilloma inpatient without neutropenia. // *Dtsch. Med. Wochenschr.* - 2002. - Vol.127, No10. - P.492-496.

103. Hope W., Padwell A., Guiver M., Denning D. Invasive pulmonary aspergillosis with spontaneous resolution and the diagnostic utility of PCR from tissue specimens. // *J. Infect.* - 2004. - Vol.49, No2. - P.136-140.

104. Jean-Pierre G, Eric D, Arnaud F, et al. Characterization of fungal infections in COVID-19 infected and mechanically ventilated patients in ICU The MY-CO-VID clinical trial., 2020, p. 13.

105. Jenks JD, Salzer HJ, Prattes J, et al. Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy. *Drug Des. Devel. Ther.* Volume, 2018, 12:1033–44.

106. Johnson L., Kauffman C. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. // *Clin. Infect. Dis.* - 2003. - Vol.36, No5. - P.630-637.

107. Kim D., Quinn J., Pinsky B., Shah N.H., Brown I. Rates of coinfection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *Jama*, 2020, vol. 323, no. 20, pp. 2085–2086.

108. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 2020, 63(6):528–34.
109. Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A. et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect. Dis.*, 2020. p. S1473-3099(20)30847-1.
110. Koehler P., Bassetti M., Kochanek M. et al. Intensive care management of influenza-associated pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25(12): 1501-1509.
111. Koulenti D., Garnacho-Montero J., Blot S. Approach to invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. // *Curr. Opin. Infect. Dis.* - 2014. - Vol.27. - 174-183.
112. Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021; 54 (1): 46–53. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.09.004.
113. Leroy P., Smismans A., Seute T. Invasive Pulmonary and Central Nervous System Aspergillosis After Near-Drowning of a Child: Case Report and Review of the Literature. // *Pediatrics.* - 2006. - Vol.118, No.2 - 509-513.
114. Loyse A., Wilson D., Meintjes G. et al. Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. // *Clin. Infect. Dis.* - 2012. - Vol.54, No.1. - P.121-128.
115. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395 (10224): 565–574. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
116. Marr K.A., Platt A., Tornheim J.A. et al. Aspergillosis complicating severe coronavirus disease. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27 (1): 18–25.

117. Montagna M., Caggiano G., Lovero G. et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: Results of a multicenter Italian survey (AURORA Project) *Infection*. // *J. Infect.* - 2013. - Vol. 41, Suppl.3. - P. 645-653.
118. Moriyama M., Hugentobler W., Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. - *Annual Review of Virology*, 2020. - Vol. 7:83-101.
119. Muskett H., Shahin J., Eyres G. et al. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review. // *Critical Care Medicine*. - 2011. - Vol.15. - P.287-287.
120. Nasir N, Farooqi J, Mahmood SF, et al. 2020. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: An observational study from Pakistan. *Mycoses*. 63(8):766–70.
121. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. 2020. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 71(15):762–68.
122. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 2020, 323(20):2052.
123. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir. Med.*, 2018, 6(10):782–92.
124. Schiraldi G., Gramegna G., De Rosa C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: current classification and therapy. // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* - 2003. - Vol.4, No2. - P.186-191.
125. Schulte T., Weleker K., Schatz I., Branscheid D. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma. // *Mycoses*. - 2005. - Vol.48, No1. - P.46-50.
126. Sethuraman N., Jeremiah S., Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. Published online May 6, 2020. doi:10.1001/JAMA.2020.8259.
127. Shadrivova O. et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in Russia // *J. Fungi*. 2021. Vol. 7, № 12. P. 1059.

128. Shah A. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. // J. of the World Allergy organization. - 2005. - Vol.17, No5. - P.172-180.
129. Shiraishi Y., Katsuragi N., Nakayima Y. et al. Pneumonectomy for complex aspergilloma. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2006. - Vol.29, No1. - P.9-13.
130. Stevens D. Diagnosis of fungal infections: current status. // J. Antimicrob. Chemoth. - 2002. - Vol.49. - P.11–19.
131. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817.
132. Tashiro M., Takazono T., Saijo T. et al. Oral itraconazole vs oral voriconazole for CPA maintenance therapy. // Clin. Infect. Dis. - 2019. - No9. - P.287.
133. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin. Microbiol. Infect., 2018, 24:31–38.
134. Verweij PE, Gangneux J-P, Bassetti M, et al. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. Lancet Microbe, 2020, p. S2666524720300276.
135. Wang L. C-reactive Protein Levels in the Early Stage of COVID-19 Med Mal Infect. 2020 Mar 31; S0399-077X(20)30086-X. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.007.
136. Wang W., Xu Y., Gao R. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA. 2020. Published online March 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786.
137. White PL, Dhillon R, Cordey A, et al. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019–Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit. Clin. Infect. Dis., 2020, p. ciaa1298.
138. Wingard J., Leather H. New era of antifungal therapy. // Biol. Blood. Marrow. Trans. - 2004. - Vol.10. - P.73-90.

139. Wölfel R., Corman V., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020. Published online April 1, 2020. doi:10.1038/s41586-020-2196-x.

140. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int> [Accessed: March 03, 2021].

141. Wu X., Cai Y., Huang X., Yu X., Zhao L., Wang F., Li Q., Gu S., Xu T., Li Y., Lu B., Zhan Q. Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia, China. *Emerg. Infect. Dis.*, 2020, vol. 26, no. 6, pp. 1324–1326.

142. Yaqinuddin A., Kashir J. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Chloroquine, and antiviral agents. *Med. Hypotheses*. 2020; 140: 109777. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109777.

143. Zander D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis an overview. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 2005. - Vol.129, No7. - P.924-929.

SHARTLI BELGILAR VA ATAMALAR RO‘YXATI

AK - allergik kasalliklar

AmB – Amfoterisin B

BAЛ – bronxoalveolyar lavaj

BL - bronxoskopik lavaj

DV – dori vositalari

EFP – ensefalopatiya

GKS – glyukokortikosteroidlar

GM - galaktomannan

GEB - gematoensefalit barer IIY - ikkilamchi immunitet etishmovchiligi

IA – invaziv aspergillyoz

IM – invaziv mikoz

ITH – immunitet tanqisligi holati

IE - immunitet etishmovchiligi

OZI – optik zichlik indeksi

IFT – immunoferment tahlil

KT – kompyutir tomografiya

MSKT - multispiral kompyuter tomografiyasi

MQV - mikroblarga qarshi vosita

MAT – markaziy asab tizimi

OMS – orqa miya suyuqligi

PZR – polimeraza zanjiri reaksiyasi

RITB – reanimatsiya va intensiv terapiya bo‘limi

RG – rentgenografiya

SOO‘K – surunkali obstruktiv o‘pka kasalligi

spp. - mikroorganizmlarning turlari

SR – salbiy reaksiyalar

TA – traxeya aspirati

O‘SV – o‘pkaning suniy ventilyasiyasi

O'RDS – o‘tkir respirator distress sindromi

COVID-19 – yangi SARS-CoV-2 koronavirusi keltirib chiqaradigan infeksiya

COVID-ИА – COVID-19 invaziv aspergilloz bilan assotsiatsiyasi

