

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

УРУНОВА ДИЛБАР МАХМУДОВНА

**РЕТРОВИРУСГА ҚАРШИ ТЕРАПИЯ ФОНИДАГИ ОИВ
ИНФЕКЦИЯЛИ БЕМОРЛАРДА ҲАР ХИЛ ПАРАМЕТРЛАР ВА
КОМОРБИД ҲОЛАТЛАРНИ КОМПЛЕКС БАҲОЛАШ**

**14.00.10-Юқумли касалликлар
14.00.36-Аллергология ва иммунология**

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

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the Doctor of Sciences (DSc) dissertation abstract

Урунова Дилбар Махмудовна

Ретровирусга қарши терапия фондаги ОИВ инфекцияли беморларда ҳар хил параметрлар ва коморбид ҳолатларни комплекс баҳолаш.....3

Урунова Дилбар Махмудовна

Комплексная оценка различных параметров и коморбидных состояний при ВИЧ инфекции на фоне антиретровирусной терапии27

Urunova Dibar Maxmudovna

A comprehensive evaluation of diverse parameters and comorbid conditions in HIV infection in the context of antiretroviral therapy51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....56

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

УРУНОВА ДИЛБАР МАХМУДОВНА

**РЕТРОВИРУСГА ҚАРШИ ТЕРАПИЯ ФОНИДАГИ ОИВ
ИНФЕКЦИЯЛИ БЕМОРЛАРДА ҲАР ХИЛ ПАРАМЕТРЛАР ВА
КОМОРБИД ҲОЛАТЛАРНИ КОМПЛЕКС БАҲОЛАШ**

**14.00.10-Юқумли касалликлар
14.00.36-Аллергология ва иммунология**

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

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.DSc/Tib512 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифаси (www.tma.uz) ҳамда «Ziyonet» ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:

Ахмеджанова Зулфия Исмаиловна
тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим

Юлдашев Кахрамон Халдарович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Байжанов Аллаберган Кадиорович
тиббиёт фанлари доктори

Уразметова Маиса Дмитриевна
тиббиёт фанлари доктори

Ярмухамедова Наргиза Анваровна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Семей тиббиёт университети (Қозоғистон Республикаси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____куни соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100151, Тошкент ш. Учтепа тумани, Заковат кўчаси, 2 А-уй. Тел: (+99871) 243-36-05.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел.: (99878) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____куни тарқатилди.
2025 йил «___» _____даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Л. Н. Туйчиев

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

Н. У. Таджиева

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

Б.М.Таджиев

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда одам иммунитет танқислиги вируси (ОИВ) демографик ва ижтимоий-иқтисодий кўрсаткичларга салбий таъсир кўрсатиб, соғлиқни сақлаш тизими учун жиддий глобал таҳдид бўлиб қолмоқда. ЖССТнинг маълумотларига кўра, «... дунёда 39 миллионга яқин одам ОИВ билан яшайди, ҳар йили 1,5 миллиондан ортиқ янги ҳолатлар қайд этилиб, тахминан 650 минг нафар одам вафот этган»¹. ОИВ инфекцияси айниқса, даволанишга имкониятлар чекланган ҳудудларда ўлим кўрсаткичларининг ошишига, туғилишнинг камайишига ва беморлар ҳаёт сифатининг пасайишига сабаб бўлмоқда. ОИВ инфекциясини даволаш соҳасида эришилган ютуқларга қарамасдан, ҳанузгача патогенези, вирусни тўлиқ элиминация қилиш ва иммун жавобни тўлиқ тиклаш масалалари ечилмаган бўлиб қолмоқда. Айрим беморларда узоқ муддатли ретровирусга қарши терапия (РҚТ) олиб борилган тақдирда ҳам, қолдиқ виремия ва иммунологик ўзгаришлар сақланиб қолади, бу эса турли хил касалликлар ривожланиш хавфини келтириб чиқаради.

Жаҳонда ОИВ-инфекциясининг клиник кечиши ва даволаш, олдини олиш самарадорлигига эришиш мақсадида катор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, жумладан РҚТ фонидаги ОИВ инфекцияли беморларда ҳар хил параметрлар ва коморбид ҳолатларни комплекс баҳолаш, турли иммуносупрессияли беморлар улушини ОИВ инфекциясининг узоқ муддатли динамикасида баҳолаш, CD4 лимфоцитлар миқдорининг турли иммуносупрессия даражаларига нисбатан турли вақт ораликларида ўзгариш динамикасини баҳолаш, РҚТ негизида CD4 лимфоцитлар миқдорининг тикланиш имкониятини аниқлаш, ОИВ инфекцияли беморларда коморбид ҳолатларни коморбидлик индекси, иккиламчи ва ёндош касалликларнинг тузилмасини клиник-демографик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда комплекс таҳлил этиш, ретровирусли қарши терапия негизида гематологик кўрсаткичларни баҳолаш, РҚТ фонидаги иммунологик жавобни ўрганиш, коморбид ҳолатларни касалликга таъсир қилувчи ҳар хил омиллар билан ўрганиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, юқумли касалликларни тарқалиши, ташхислаш, даволаш ва олдини олиш, асоратларини камайтиришни талаб қилади. «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»² каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар ОИВ

¹ WHO. Global HIV Report 2022. Geneva: WHO; 2024.

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

инфекциясида коморбид ҳолатларни ўрганиш, иммунологик жавобнинг узок муддатли динамикасини, беморларнинг яшовчанлигини, яллиғланиш ва гематологик кўрсаткичлар маркерларини баҳолаш, даволаш самарадорлигини ошириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, шунингдек, соғлиқни сақлаш харажатларини оптималлаштиришни назарда тутди.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 29 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» фармони, 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамини аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2023 йил 20 январдаги ПҚ-41-сон «Одамнинг иммунитет танқислиги вируси келтириб чиқарадиган касалликка қарши курашиш тизимини янада кучайтириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. ОИВ инфекцияли беморларда РҚТ фониди турли параметрлар ва коморбид ҳолатларни комплекс баҳолашга қаратилган тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Johns Hopkins University (АҚШ), University of the Witwatersrand ва University of KwaZulu-Natal (Жанубий Африка), Columbia University (АҚШ), Pediatric Institute (Малайзия), Imperial College London ва Great Ormond Street Hospital NHS Trust (Буюк Британия), University Teaching Hospital (Замбия), University of Zimbabwe College of Health Sciences (Зимбабве), Stellenbosch University (Жанубий Африка), Institute of Child Health (Буюк Британия), Radboud University Medical Center (Нидерландия), Bambino Gesù Children's Hospital (Италия), Our Lady's Children's Hospital Crumlin ва University College Dublin (Ирландия), Florence University ва University of Milan (Италия), Free University of Brussels (Бельгия), Porto Central Hospital (Португалия), HELIOS Hospital Krefeld (Германия), University of Barcelona (Испания), шунингдек, Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда ОИВ инфекцияли беморларда турли параметрлар ва коморбид ҳолатларни комплекс баҳолаш ҳамда РҚТ самарадорлигини оширишга қаратилган тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва тиббиёт муассасаларида амалга оширилган. ОИВ инфекциясининг кечиши сил,

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий –тадқиқотлар халқаро электрон илмий платформалар (www.who.int, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, www.highwire.org, www.cochranelibrary.com, www.ebi.ac.uk, www.niaid.nih.gov, www.cams.cn (<https://riv.uz/>, <http://immunology.uz>, tipme.uz, cdpkmo.uz) ва бошқа мнабалар асосида амалга оширилди

вирусли гепатитлар, юрак-қон томир ва метаболик бузилишлар, онкологик ва психоневрологик асоратлар ривожланиши билан жиддий мураккаблашиши исботланган (Johns Hopkins University (АҚШ), University of the Witwatersrand (Жанубий Африка), Karolinska Institutet (Швеция) ва Stellenbosch University (Жанубий Африка); РҚТ фонидаги сурункали яллиғланиш ва иммун фаоллашув коморбид жараёнларни кучайтиради, асоратлар хавфини оширади ва касаллик оқибатига салбий таъсир кўрсатиши исботланган (Imperial College London (Буюк Британия), University College London (Буюк Британия) ва Karolinska Institutet (Швеция); иммунологик жавоб динамикаси, яллиғланиш маркерлари даражаси ва гематологик кўрсаткичлар даволаш самарадорлигининг муҳим прогностик мезонлари бўлиши асосланган (University College London (Буюк Британия); ижтимоий стигма ва депрессия РҚТга содиқлик даражасига салбий таъсир кўрсатиши ва беморларда коморбид асоратлар хавфини ошириши тасдиқланган (Chinese Academy of Medical Sciences, Guangzhou Medical University (Хитой), University of Torino, University of Ferrara (Италия); индивидуаллаштирилган ёндашувлар ва хавф омилларини моделлаштириш ОИВ инфекцияси тарқалишини самарали чеклашда муҳим аҳамиятга эга эканлиги кўрсатилган (Johns Hopkins University ва National Institutes of Health (АҚШ)); ОИВ ва вирусли гепатит В инфекцияси биргаликда учраганда беморларда метаболик ўзгаришлар ва даволаш натижаларига жиддий таъсир кўрсатиши исботланган (Karolinska Institutet (Швеция), University College London), юқори ички стигма ва руҳий қийинчиликлар РҚТни қабул қилишга таъсир қилувчи асосий омиллар эканлиги аниқланган (Chinese Academy of Medical Sciences (Хитой) University of Torino (Италия); Ўзбекистон шароитида эса ОИВ инфекциясида ҳар хил параметрлар ва коморбид ҳолатлар комплекс баҳоланган (Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон).

Дунёда ОИВ инфекцияли беморларда ҳар хил параметрлар ва коморбид ҳолатларни комплекс баҳолашни такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: ОИВ-инфекцияли беморларнинг комплекс клиник хусусиятларини касаллик босқичлари, коморбид ҳолатлар тузилмаси ва учраш даражаси бўйича узок муддатли динамикада таҳлил этиш, ретровирусли терапиянинг турли босқичларида иммунологик жавоб динамикаси ва вирусологик самарадорликни аниқлаш, ретровирусли терапия негизидаги ОИВ инфекцияли беморларда лаборатор кўрсаткичлар ўзгаришларини ўрганишни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Охирги ўттиз йил давомида ОИВ инфекция муаммоси унинг бутун дунё бўйлаб кенг тарқалиши ва аҳоли саломатлигига жиддий таъсири туфайли илмий тадқиқотларнинг интенсив объектига айланди. Юқори фаол РҚТнинг амалиётга жорий этилиши ОИВ инфекцияли беморлар орасида яшовчанлик кўрсаткичларини ва ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшилашга олиб келди (Pilcher C.D. et al.,

2017). Самарали РКТ вирус юкламасини аниқланмас даражагача камайтиришга ва иммун функциясини тиклашга ёрдам беради, бу эса CD4+ Т-лимфоцитлар миқдорининг кўпайиши ва оппортунистик инфекциялар ҳолатларининг камайиши билан намоён бўлади (Yang X. et al., 2020; Ding X. et al., 2024) Шу билан бирга, ОИВ инфекцияси узок муддатли кузатув ва назоратни талаб қиладиган сурункали касаллик бўлиб қолмоқда. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, беморларнинг 10% дан 40% гача бўлган қисмида вируснинг миқдори самарали сўндирилган ҳолда ҳам етарли иммунологик жавоб кузатилмайди. (Yang X. et al., 2020; Zhang W. et al., 2023). «Имунологик жавобсизлик»(INR) деб аталувчи бу ҳолатни чуқурроқ ўрганиш унинг сабабларини аниқлаш ва иммун тикланишини яхшилаш усуллари ишлаб чиқиш учун муҳимдир.

Турли хил иккиламчи ва ҳамроҳ касалликлар, жумладан, вирусли гепатит С билан коинфекция, метаболик ва юрак-қон томир касалликлари РКТга иммунологик жавобни жиддий равишда ёмонлаштиради ва нохуш клиник оқибатлар хавфини оширади (Ding X. et al., 2024). Бундан ташқари, коморбид ҳолатлар даволашни қийинлаштиради, ножўя таъсирлар хавфини кўпайтиради ва беморларнинг даволашга садоқат даражасини пасайтиради (Yang X. et al., 2020).

РКТ самарадорлигини ўрганишдаги катта ютуқларга қарамай, иммунологик етишмовчиликка таъсир қилувчи омиллар билан боғлиқ айрим муаммолар ҳали ҳам ечимини топмаган. CD4+ Т-лимфоцитлар тўлиқ тикланиш механизмлари тўлиқ аниқланмаган ва қўшимча илмий тадқиқотларни талаб этади (Guedes de Oliveira et al., 2025).

Халқаро ва минтақавий маълумотлар ОИВ билан яшовчи инсонлар ўртасида РКТ қамрови ўсиб бораётганини кўрсатади. Бироқ, Шарқий Европа ва Марказий Осиё мамлакатларида вазият ҳанузда жиддий: UNAIDSнинг 2024 йилги ҳисоботида кўра, фақатгина тахминан 51 % беморлар РКТ қабул қилишяпти ва фақат 42 % беморларда вирусологик супрессияга эришилган, бу эса дунё бўйича энг паст кўрсаткич ҳисобланади. Вирус юкламаси устидан назоратнинг бундай паст даражада бўлиши инфекциянинг эпидемиологик назоратини жиддий қийинлаштиради ва минтақада янги ОИТС ҳолатларининг ўсиши ва ўлим ҳолатларининг кўпайиши билан бирга кечмоқда (UNAIDS, 2024); (UNAIDS Global AIDS Update EESA, 2024).

Ўзбекистонда ҳам ОИВ инфекциясининг турли жиҳатларига бағишланган муҳим илмий тадқиқотлар олиб борилган, жумладан ОИВнинг РКТ дориларга бошланғич резистентлиги устидан молекуляр назорат тизими жорий этилди, у вирус геномини секвенциялашга асосланган (Байжанов А.К., 2018), кучли иммунодефицит ҳолатида цитомегаловирус (ЦМВ) инфекциясининг юқори учрашини (Касимова Р.И., 2020) ОИВ ва гепатит С коинфекциясида жигар фиброзининг генотипга боғлиқлиги (Насирова Х.П., 2022), болалардаги ОИВ инфекциясида гематологик асоратлар ва иммунопатология хусусиятлари ўрганилган. (Рахматуллаева Ш.Б., 2023). Ўзбекистонда ОИВ инфекцияси эпидемияси нисбатан кеч бошлангани

сабабли, узоқ муддатли динамикада касалликнинг минтақавий хусусиятларини, коморбид касалликлар, иммунологик жавоб ва терапия самарадорлигини ўрганиш долзарб ҳисобланади. Ҳозирда иммунологик жавоб йўқлигининг олдини олиш, коморбид ҳолатларни бошқариш ва ресурслар чекланганида самарали стратегияларни ишлаб чиқиш масалалари долзарблигича қолмоқда. Шунинг учун мазкур муаммо илмий ва амалий аҳамиятини сақлаб қолади ва янада тизимли, кенг кўламчи тадқиқотларни талаб қилади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази илмий-тадқиқот режалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ретровирусга қарши терапия фонидаги ОИВ инфекцияли беморларда ҳар хил параметрлар ва коморбид ҳолатларни комплекс баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ОИВ-инфекцияли беморларнинг комплекс клиник хусусиятларини касаллик босқичлари, коморбид ҳолатлар тузилмаси ва учраш даражаси бўйича узоқ муддатли динамикасини аниқлаш;

ОИВ инфекцияли беморларда турли омилларга қараб яшовчанлик кўрсаткичларини аниқлаш ва ўлим хавфини асослаш;

ретровирусли терапиянинг турли босқичларида иммунологик жавоб динамикаси ва вирусологик самарадорликни аниқлаш;

ретровирусли терапия негизидаги ОИВ инфекцияли беморларда лаборатор кўрсаткичлар ўзгаришларини асослаш;

ОИВ инфекциясини ташхислаш, мониторинг ва беморларни бошқаришни оптималлаштириш бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ва Тошкент шаҳар ОИТСга қарши кураш марказларида рўйхатда турган 18 ёшдан ошган 3741 нафар ОИВ-инфекцияли беморларнинг диспансер бўлими ҳисобот шакллариининг расмий маълумотлари, шунингдек 1237 нафар беморлар ва уларнинг амбулатор карталари ва стационар беморнинг тиббий баённомаларини ичига олган тиббий ҳужжатлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида кенг қамровли иммунологик текширувларни амалга ошириш учун ОИВ инфекцияли беморларнинг веноз қон намуналари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун: умумий клиник (лаборатория ва инструментал), серологик (иммунофермент таҳлил (ИФТ), иммуноблотинг), иммунологик (оқим цитофлуориметрия), молекуляр-генетик (полимераза занжир реакцияси (ПЗР) сифат ҳамда, миқдорий ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ОИВ-инфекцияли беморларда 20 йилдан ортиқ динамикада иккиламчи ва ҳамроҳ касалликлар спектрида оғиз бўшлиғининг

патологиялари (81%), сурункали диарея (44,3%) устун бўлганлиги, ўлим вақтида эса – онкологик касалликлар орасида ОИТС индикатор бўлмаган ўсмалар (72%), жигар циррози (16%), юрак-қон томир касалликлари (49%) ва анемия (45%) ишонарли даражада ($p < 0,05$) устунлиги аниқланган;

илк бор ОИВ-инфекцияси билан касалланган 50 ёш ва ундан катта беморлар улуши 20 йилдан ортиқ кузатув давомида 11% дан ретровирусга қарши терапия сабабли 42,9% гача ортгани исботланган;

илк бор коморбидлик (Чарлсон индекси ≥ 5) 40 ёшгача бўлган ОИВ инфекцияли беморларнинг 59,3% ҳолатларда иммунтанқислик ривожланганлиги хисобига кузатилиши исботланган;

илк бор бошланғич CD4 хужайралари даражаси ≥ 124 хуж./мкл бўлиши, беморнинг ёши, коморбидлик ҳамда ретровирусга қарши терапияга содиқлик каби омиллар ОИВ инфекцияли беморларда CD4 > 500 хуж./мкл га эришишда аҳамиятли эканлиги асосланган;

илк бор ретровирусга қарши терапия қабул қилаётган ОИВ инфекцияли беморларда тизимли яллиғланиш индексининг нейтрофил-лимфоцитар ($r = 0,828$, $p < 0,001$) ва тромбоцитар-лимфоцитар индекслари ($r = 0,636$, $p < 0,001$) орасида давомий яллиғланиш сабабли корреляцион боғлиқликлар мавжудлиги исботланган

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ОИВ инфекциясини эрта клиник босқичларда аниқлаш зарурати касалликнинг ўткир давридаги атипик белгилар, ҳамда иккинчи клиник босқичида оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватлари, тери ва юқори нафас йўллариининг ўзига хос зарарланиши беморларнинг тор доирадаги мутахассисларга дастлаб мурожаат қилишини инобатга олиб, ОИВ инфекциясини эрта аниқлаш ва скрининг дастурларини кенгайтириш зарурлиги асосланган;

тор доирадаги (стоматологлар, дерматологлар, оториноларингологлар) мутахассисларни ва умумий амалиёт шифокорларини ОИВ инфекциясининг эрта клиник белгиларини аниқлаш бўйича малакасини ошириш асосланган;

касаллик динамикасида ёши катта ОИВ инфекцияли беморлар сонининг ортиши, бу ёш хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда тиббий ёрдамни мослаштиришни талаб қилиши, жумладан, дори схемаларини мувофиқлаштириш ва ёшга боғлиқ коморбид ҳолатларни инобатга олиш орқали амалга оширилиши асосланган;

ташхис қўйиш ва ўлим пайтида юқори коморбидликнинг индексининг аниқланиши ОИВ билан касалланган беморларни даволашда комплекс ёндашув ва кўп мультидисциплинар бошқарувни жорий этиш зарурлигини кўрсатади.

иммунологик ва яллиғланиш маркерларининг лимфоцитларда CD38 ва CD95 экспрессиясининг ортиши, циркуляция қилувчи иммун комплекслари (ЦИК) ва иммуноглобулинлар даражаси, иммун бошқарув индекс (ИБИ), нейтрофил-лимфоцит ва моноцит-лимфоцит индексларининг ўзгариши иммун тизими фаоллашуви, касалликнинг прогрессияси ва оппортунистик инфекциялар ривожланиш хавфи индикаторлари бўлиб хизмат қилиши аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, тадқиқотларда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи умумий клиник, серологик, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик усуллар, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг илмий аҳамияти узоқ муддатли динамикада (20 йилдан ортиқ) ОИВ инфекцияли беморларда иккиламчи ва ҳамроҳ касалликлар спектри, уларнинг динамикаси ва асосий хавф омиллари (ёш, коморбидлик, иммун жавоб, РҚТга содиқлик) комплекс равишда аниқланганлиги, ташхис қўйилган пайтда асосан иккиламчи касалликлар (оғиз бўшлиғи патологиялари, Капоши саркомаси, ўлим вақтида эса ОИТС индикатор бўлмаган ўсмалар, жигар циррози, юрак-қон томир касалликлари ва анемиянинг юқори учраши, ёши 50 дан ошган беморлар улуши 20 дан ортиқ йилда 11% дан 42,9% гача ошиб бориши, ёшларда ҳам юқори коморбидлик индексининг юқорилиги, иммун тикланишнинг асосий қонуниятлари, шу жумладан, CD4+лимфоцитларининг бошланғич меъёри (≥ 124 х/мкл) прогностик аҳамиятга эгаллиги кўрсатилганлиги, касалликни эрта аниқлаш ва даволаш стратегияларини индивидуаллаштириш бўйича тавсиялар асослаб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ОИВ инфекциясини эрта клиник даврларида аниқлаш бўйича тор доирадаги мутахассисларнинг малакасини ошириш, ёш ва коморбидлик индексини ҳисобга олган ҳолда тиббий ёрдамни персоналлаштириш, мултидисциплинар бошқарувни жорий этиш ва иммунологик маркерлардан клиник амалиётда самарали фойдаланиш соғлиқни сақлаш тизими маблағларини тежашни таъминлаши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 2 февралдаги 12-сон баённомаси илмий-тадқиқот ишлари натижаларини амалиётга жорий этиш бўйича №12/33-сонли хулосасига кўра:

биринчи илмий янгилик: илк бор ОИВ-инфекцияли беморларда 20 йилдан ортиқ динамикада иккиламчи ва ҳамроҳ касалликлар спектрида оғиз бўшлиғининг патологиялари (81%), сурункали диарея (44,3%) устун бўлганлиги, ўлим вақтида эса – онкологик касалликлар орасида ОИТС индикатор бўлмаган ўсмалар (72%), жигар циррози (16%), юрак-қон томир касалликлари (49%) ва анемия (45%) ишонарли даражада ($p < 0,05$) устунлиги аниқланганлиги бўйича таклифлар (Вирусология илмий тадқиқот институти ҳузуридаги Экспертлар кенгашининг 2024 йил 14 февралдаги №н-р/35-сонли хулосаси). «Коморбид ҳолатларни баҳолаш ва ОИВ инфекциясининг оқибатларини баҳолашда коморбидлик индексидан фойдаланиш»

мавзусидаги услубий тавсияномада акс эттирилган. Ушбу тавсиялар Қорақалпоғистон Республикаси ОИТСга қарши курашиш марказининг 2024 йил 03 апрелдаги 91-Р сонли ва Бухоро вилояти ОИТСга қарши курашиш марказининг 2024 йил 6 апрелдаги 58-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 2 февралдаги 12/33-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* натижалар ОИВ инфекцияли беморларни эрта аниқлаш, уларни олиб боришнинг сифатини ошириш, асоратларни ўз вақтида аниқлаш, прогнозни яхшилаш ва ўлим хавфини камайтириш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* ОИВ инфекцияли беморларни касалликнинг эрта даврларида аниқлаш орқали 1 нафар бемор учун сарфланадиган йиллик ҳаражатларни 5.5-7.5 млн сўмга камайтириш мумкин, 10 нафар беморлар учун 55-75 млн сўмгача маблағни тежаш имконини беради.

иккинчи илмий янгилик: илк бор ОИВ-инфекцияси билан касалланган 50 ёш ва ундан катта беморлар улуши 20 йилдан ортиқ кузатув давомида 11% дан ретровирусга қарши терапия сабабли 42,9% гача ортгани исботланганлиги бўйича тавсиялар (Вирусология илмий тадқиқот институти ҳузуридаги Экспертлар кенгашининг 2024 йил 14 февралдаги №н-р/35-сонли хулосаси) «Коморбид ҳолатларни баҳолаш ва ОИВ инфекциясининг оқибатларини баҳолашда коморбидлик индексдан фойдаланиш» мавзусидаги услубий тавсияномада акс эттирилган. Ушбу тавсиялар Қорақалпоғистон Республикаси ОИТСга қарши курашиш марказига 2024 йил 03 апрелдаги 91-Р сонли ва Бухоро вилояти ОИТСга қарши курашиш маркази 2024 йил 6 апрелдаги 58-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 2 февралдаги 12/33-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* кекса беморларда ёш хусусиятларини инобатга олган ҳолда ОИВ инфекциясини бошқариш тактикалари тиббий ёрдам сифатини яхшилаб, уларнинг ижтимоий мослашувини ва ҳаёт сифати ортишига хизмат қилади *Иқтисодий самарадорлиги:* ёшга боғлиқ асоратларнинг учраш даражаси ва оғирлигини камайтиришга, соғлиқни сақлаш ресурсларидан оқилона фойдаланиш ва ушбу тоифадаги беморларни даволаш харажатларини қисқартиришга хизмат қилади.

учинчи илмий янгилик: илк бор коморбидлик (Чарлсон индекси ≥ 5) 40 ёшгача бўлган ОИВ инфекцияли беморларнинг 59,3% ҳоллатларда иммунтанқислик ривожланганлиги хисобига кузатилиши исботланганлиги бўйича тавсиялар «ОИВ билан яшовчи шахсларда кандидоз нозологияси бўйича миллий клиник протоколларда (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 23 июндаги 180-сон буйруғи), ҳамда оппортунистик ва коинфекцияларнинг диагностикаси, даволаш ва профилактикаси бўйича буйруқларида (№402 2013 йил 29 ноябрь ва №81 2015 йил 4 март) акс этган. *Ижтимоий самарадорлиги* ОИВ инфекцияли беморларда силни эрта аниқлаш мисолида келтирилган, бу касалликнинг оғир шаклларида ўтишининг, асоратларнинг камайишига ва силнинг аҳоли орасида тарқалиш хавфини пасайишига олиб

келиши имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* силни касалликнинг бошланғич даврларида аниқлашда даволаш харажатлари ўртача 19 736 000 сўмни ташкил этса, кеч аниқланган ҳолатларда (оғир, ўпкадан ташқари ва тарқалган шаклларда) эса бу кўрсаткич - 34 000 000 сўмгача ошади, касалликни эрта аниқлаш, ҳамда олдини олиш соғлиқни сақлаш тизими ресурсларини тежаш ва оғир оқибатларнинг олдини олишга ва даволаш харажатларини 30–40% га камайишига имкон яратади.

тўртинчи илмий янгилик: илк бор бошланғич CD4 хужайралари даражаси ≥ 124 хуж./мкл бўлиши, беморнинг ёши, коморбидлик ҳамда ретровирусга қарши терапияга содиқлик каби омиллар ОИВ инфекцияли беморларда CD4>500 хуж./мкл га эришишда аҳамиятли эканлиги асосланганлиги (Вирусология илмий тадқиқот институти ҳузуридаги Экспертлар кенгашининг 2024 йил 14 февралдаги №н-р/35-сонли хулосаси) «ОИВ инфекциясида ретровирусга қарши терапия самарадорлигини оширишда спиролина (*Spirulina platensis*)дан фойдаланиш» бўйича услубий тавсиянома акс эттирилган. Ушбу тавсиялар Қорақалпоғистон Республикаси ОИТСга қарши курашиш марказига 2024 йил 03 апрелдаги 91-Р сонли ва Бухоро вилояти ОИТСга қарши курашиш марказига 2024 йил 6 апрелдаги 58-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2025 йил 2 февралдаги 12/33-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* иммунологик мониторинг ва эрта коррекция тизимининг жорий қилиниши орқали иммун тикланишининг тезлашиши, иккиламчи касалликлар профилактикасининг яхшиланиши, беморлар ҳаёти сифатини ва узоқ муддатли яшаш кўрсаткичлари ошишининг имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* иккиламчи инфекцияларнинг олдини олиш ҳисобига даволаш харажатлари камайишининг имконини беради.

бешинчи илмий янгилик: илк бор ретровирусга қарши терапия қабул қилаётган ОИВ инфекцияли беморларда тизимли яллиғланиш индексининг нейтрофил-лимфоцитар ($r=0,828$, $p<0,001$) ва тромбоцитар-лимфоцитар индекслари ($r=0,636$, $p<0,001$) орасида давомий яллиғланиш сабабли корреляцион боғлиқликлар мавжудлиги исботланганлиги (Вирусология илмий тадқиқот институти ҳузуридаги Экспертлар кенгашининг 2024 йил 14 февралдаги №н-р/35-сонли хулосаси) «Коморбид ҳолатларни баҳолаш ва ОИВ инфекциясининг оқибатларини баҳолашда коморбидлик индексидан фойдаланиш» мавзусидаги услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Ушбу тавсиялар Қорақалпоғистон Республикаси ОИТСга қарши курашиш марказига 2024 йил 03 апрелдаги 91-Р сонли ва Бухоро вилояти ОИТСга қарши курашиш марказига 2024 йил 6 апрелдаги 58-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2025 йил 2 февралдаги 12/33-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* Нейтрофил-лимфоцитар, тромбоцит-лимфоцитар ва тизимли яллиғланиш индексларнинг осон ва арзонлиги асоратларни эрта аниқлаш, ҳаёт сифатини ва тиббий ёрдам қамровини ошириш имконини беради.

Иқтисодий самарадорлиги. Нейтрофил-лимфоцитар, тромбоцит-лимфоцитар ва тизимли яллиғланиш индексларни оддий умумий қон таҳлили орқали ҳисобланиши бошқа яллиғланиш маркерларига нисбатан арзон (3000-50000) бўлиб бу ОИВ инфекцияли беморларда скрининг ва мониторинг харажатларини 3-4 марта камайтириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 34 та, жумладан 16 та халқаро ва 18 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 41 та илмий ишлар чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 16та мақола, жумладан 8 таси республика ва 8 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтига боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**ОИВ инфекциясининг демографик кўрсаткичларга таъсири: глобал ва минтақавий жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида мавзуга оид маҳаллий ва халқаро манбалар таҳлил қилинган. Дунё ва Ўзбекистонда ОИВ инфекциясининг эпидемиологик ҳолати, сурункали касаллик сифатидаги аҳамияти, РҚТга иммунологик жавоб, сурункали иммун фаоллашув ҳамда коморбид патологиянинг аҳамияти кўрсатилган. Тизимли шикастланишлар, жумладан, ошқозон-ичак, асаб, юрак-қон томир тизимлари, онкологик ва бошқа коморбид ҳолатлар таҳлил қилинган ҳамда соҳадаги илғор ютуқлар ва истиқболли вазифалар баён этилган.

Диссертациянинг **Ретровирусга қарши терапия фонидаги ОИВ инфекцияли беморларда ҳар хил параметрлар ва коморбид ҳолатларни комплекс баҳолаш бўйича тадқиқотнинг материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материали ва усуллари келтирилган. Тадқиқот 2000-2024 йиллардаги маълумотлар асосида Республика ва Тошкент шаҳар ОИТСга қарши кураш марказлари ҳамда ихтисослаштирилган шифохона базасида ўтказилди. Танланмага диспансер ҳисобида турган, 18 ёшдан катта 3741 нафар беморлар тасодифий тарзда

киритилди. Клиник ташхис ЖССТнинг мослаштирилган ССВ тасдиқлаган баённомаларига (№480, №80, №81, №270 - 2018; №206- 2021; №270 - 2023) мувофиқ кўйилди.

Тадқиқот ретроспектив-проспектив кузатув дизайнига эга бўлиб, қиёсий кросс-секцион ва обсервацион тадқиқотлар, кўп омилли регрессия, Каплан–Мейер усули, Кокс модели каби тахлилий усуллар қўлланилди.

Беморлар ёш гуруҳларига ЖССТ (2015) тавсиясига асосан 10 йиллик интервал билан (20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80 ва ундан катта) таснифланди.

ОИВ инфекцияси ташхиси эпидемиологик анамнез ва антитаначаларни аниқлаш асосида кўйилди. Дастлабки аниқлаш иммун фермент тахлили (ИФТ) орқали (Genscreen Ultra HIVag/Ab, ДС-ИФА-анти-ВИЧ-Униф, ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН), тасдиқлаш иммуноблот тестлари (Inno-Lia HIV I/II Score, New Lav Blot I, МПБА-Блот-ВИЧ-1,2) билан амалга оширилди.

Қоннинг клиник тахлили лаборатор мониторингнинг асосий қисми бўлиб, эритроцитлар, лейкоцитлар, тромбоцитлар, эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЭЧТ) кўрсаткичларини ўз ичига олди. Умумий қон тахлили асосида лейкоцитлар индекслар ҳисоблаб чиқилди.

Вирусологик мониторинг ва РҚТ самарадорлиги полимераз занжир реакцияси (ПЗР) асосида ОИВ РНК нусхаларини миқдорий аниқлаш орқали «АмплиСенс ВИЧ-Монитор-FRT», «ВИЧ-ген-количественный» (Россия) ва Artus HIV-1 RG RT-PCR Kit (Германия) тест тизимлари ёрдамида амалга оширилди.

Иммунологик мониторинг CyFlow®Counter оқимли цитофлуориметрия усулида ўтказилди. CD4+ лимфоцитлар даражасига кўра беморлар <50, 51–100, 101–199, 200–349, 350–499 ва >500 х/мкл гуруҳларга ажратилди. Кенгайтирилган иммунограмма тахлили Ўзбекистон республикаси Фанлар академиясига қарашли Иммунология ва инсон геномикаси институти иммуноцитокинлар лабораториясида амалга оширилди, ҳамда CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD23+, CD4/CD8 нисбати, CD38+, CD95+, иммуноглобулинлар (IgA, IgM, IgG), циркулятор иммун комплекслар (ЦИК)лар аниқлашни ўз ичига олди.

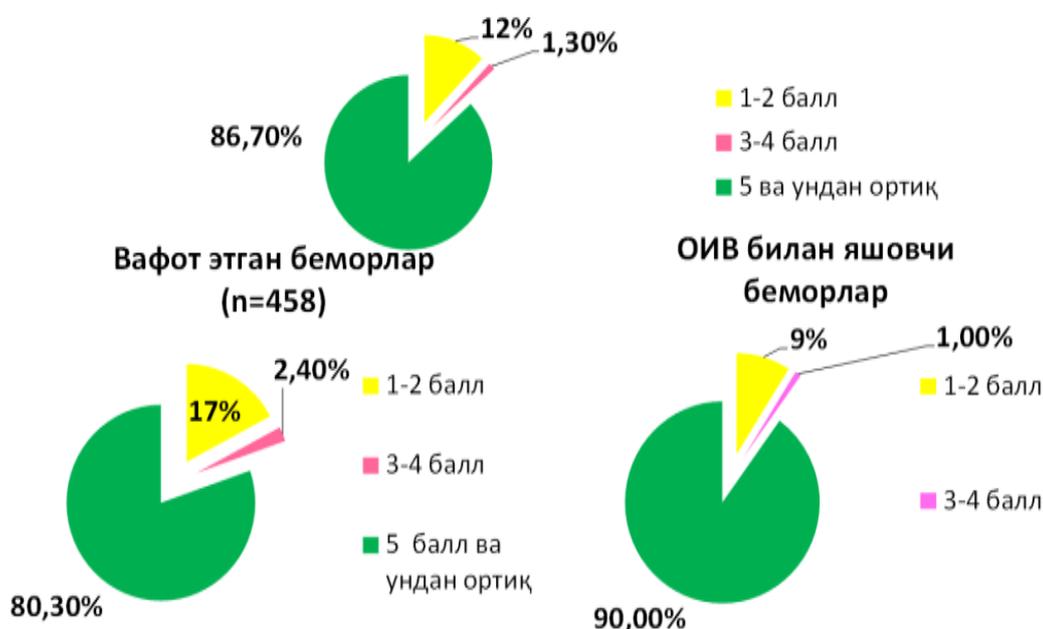
Коморбидликни баҳолаш учун Charlson индекси (CCI) қўлланилди (Charlson et al., 1987). Статистик тахлил StatTech v.4.6.0 (Россия) дастурида амалга оширилди. Миқдорий кўрсаткичларда нормал тақсимот Колмогоров-Смирнов критерийси билан, нормал бўлмаган ҳолларда медиана (Me), кватиллар (Q1–Q3) ва IQR орқали тасвирланди. Категорияли маълумотлар мутлақ рақамлар ва фоиз кўринишида берилди. Икки гуруҳ таққослашда Манн-Уитни U-критерийси, диагностик баҳолашда ROC-анализ ва Юден индекси, яшовчанлик тахлилида Каплан–Мейер ва Кокс регрессияси қўлланилди. Статистик аҳамият $p < 0,05$ деб қабул қилинди.

Диссертациянинг «**ОИВ инфекцияли беморларнинг касаллик босқичи, клиник белгилар доираси ва коморбид патология тузилиши тавсифи**» деб номланган учинчи бобида 1237 нафар ОИВ-инфекцияли

беморлар бўйича комплекс клиник таҳлил натижалари келтирилган. Улардан 779 нафари РҚТ қабул қилувчи ва диспансер кузатувида бўлган ОИВ билан яшовчи шахслар (ОБЯШ), 458 нафари эса вафот этганлар гуруҳини ташкил этди. Тадқиқотда касаллик босқичлари, коморбид ҳолатлар тузилиши ва индекси, ёш ва ҳаёт давомийлигига қараб таққослаб ўрганилди.

Ташхис қўйиш пайтида беморларнинг асосий қисми меҳнатга лаёқатли ёшда бўлган (30–39 ёш - 42,1 %, 40–49 ёш - 28,8 %). 20 йилдан ортиқ кузатув давомида 50 ёшдан катта беморлар улуши 11,1 % дан 42,9 % гача ошган. ОИВ инфекцияси клиник кўрсатмалар асосида 43 % ҳолатда аниқланган ($p < 0,001$), бу кеч аниқланишни кўрсатади. 779 беморнинг фақат 11 % беморларда инфекция эрта босқичда, қолганлар III (62 %) ва IV (27 %) босқичларда аниқланган. Вафот этганлар орасида 88,5 % кеч босқичда бўлган. Беморлар аниқланган йил медианаси - 2010 йил.

Коморбид патология Чарлсон индекси асосида баҳоланди. 779 нафар ОБЯШдан 640 нафарида (83,2%) коморбид касалликлар аниқланди, 139 нафарда (17,7%) – кузатилмади. Вафот этганлар орасида коморбидлик 73,4% ни ташкил этди. Уларнинг 80,3% ва ОБЯШнинг 90% да коморбидлик индекси 5 баллдан юқори бўлди (1-расм). Оғир коморбидлик 40 ёшгача бўлган беморларнинг 59,3% да кузатилди, бу ёш беморлар гуруҳида ҳам коморбид касалликлар юқори юқини кўрсатади ва эрта скринингнинг долзарблигини тасдиқлайди.



1-расм. Коморбид патологияси мавжуд бўлган ОИВ-инфекцияланган беморларда (n=976) коморбидлик индексини таҳлил қилиш натижалари

Клиник таҳлилга кўра, ОБЯШларда энг кўп учрайдиган иккиламчи касалликлар оғиз бўшлиғи патологиялари бўлиб, улар 81% (631 бемор)да қайд этилган: кандидоз - 63,4%, ангуляр хейлит - 23,4%, ярали стоматит - 7,3%, тукли лейкоплакия - 2,1%. Шунингдек, беморларнинг 37%да 10%дан

ортиқ вазн йўқотилиши, 44,3%да сурункали диарея, 36,3%да герпес вирусли инфекциялар, 13%да пневмоцистали пневмония, 18,5%да ОИВ энцефалопатияси, 19,7%да сил, 8%да онкологик касалликлар аниқланган. Хамроҳ касалликлар орасида вирусли С гепатити устун бўлган сурункали гепатитлар (23,3%), шунингдек, жинсий-айириш тизими (11,5%), ошқозон-ичак тракти (6,6%), нерв-психик (2,2%), тери (1,5%) ва юрак-қон томир касалликлари (20%) қайд этилган. Юрак-қон томир патологиясида артериал гипертония, дилатацион кардиомиопатия, зўриқиш стенокардияси, миокард инфаркти ва структур ўзгаришлар (чап қоринча гипертрофияси, аорта склерози, систолик, диастолик дисфункция) устунлик қилди. Ўлим сабаблари тузилмасида микобактериал инфекциялар (21,1%) биринчи ўринда бўлиб, улардан ўпка сили 86,4%, ўпкadan ташқари сил 9,7%, тарқалган сил 3,9%ни ташкил этди. Қолган ҳолатларда ОИВ энцефалопатияси (18,8%), бактериал (9%) ва пневмоцистали пневмонияси (4,6%) ҳамда бошқа оғир оппортунистик инфекциялар қайд этилган. Онкопатология таҳлилида вафот этганлар орасида ОИТСга боғлиқ бўлмаган ўсмалар (72%) устунлик қилганлигини кўрсатди, улардан ўпка 10%, ичак 7%, мия 8% ва бошқа локализацияли ўсмаларни ташкил этди. ОИТСга боғлиқ ўсмалар 28% ташкил этиб, улардан Капоши саркомаси 13%, лимфомалар 10%, бачадон бўйни саратони 5% ни ташкил этган. Бу ОИВ инфекциясида ОИТСга боғлиқ бўлмаган хавфли ўсмалар улуши ортиб бораётганини кўрсатади. Таҳлил натижалари коморбид ҳолатлар ва оппортунистик ҳамда ОИТСга боғлиқ бўлмаган ўсмаларнинг кенг тарқалганлигини кўрсатди ва беморларни комплекс, индивидуал ёндашув асосида бошқариш зарурлигини тасдиқлади.

Диссертациянинг «**ОИВ инфекцияли беморларда яшовчанлик ва ўлим хавфининг комплекс таҳлили**» деб номланган тўртинчи бобида узоқ муддатли кузатув давомида ОИВ инфекцияли беморларда яшовчанлик ва ўлим хавфига таъсир этувчи омиллар таҳлили натижалари баён этилган. Яшовчанликни таҳлил қилиш учун Каплан-Майер усули, ўлим хавфини баҳолаш учун эса Коксинг пропорционал хавфлар модели қўлланилди. 458 та ўлим ҳолати асосида клиник босқич, Чарлсон индекси, РҚТга риоя, ёш ва жинс кўрсаткичлари баҳоланган. ОИВ инфекцияси ташхиси қўйилганда беморлар ёшининг медианаси 37 ёшни (20-79), ўлим пайтида 45 ёшни (22-89) ташкил этди. Беморларнинг 83,2% 19–49 ёшда бўлган. Вафот этганлар орасида 40–49 ёшда 46,5%, 50–59 ёшда 23%, 60 ёшдан катталар 8,5% ташкил этган. Яшаш муддатининг медианаси I босқичда 9 йил, II 8 йил, III 7 йил, IV- 1 йилни ташкил этди. Ўлим ҳолатларнинг 12% ташхисдан сўнг биринчи йилда, 9,6% биринчи 1-2 ойликда асосан кеч ташхис фонидида содир бўлган. 1–5 йил яшаганлар 28,6%, 6–10 йил 25,3%, 11–15 йил 24,6%, 15 йилдан ортиқ фақат 9,1%. Кўп омилли регрессия таҳлилига кўра, аёлларда 50% яшовчанлик 15–16 йил, эркакларда 13–14 йилни ташкил этди ($p < 0,05$). Эркакларда РҚТга риоя паст, хавф омиллари кўп ва ёш ортган сари ўлим хавфи 3% га ошади ($HR=1,03$; $p < 0,001$).

Ташхис қўйилган пайтда I–II клиник босқичдаги беморларда яшовчанликнинг юқори кўрсаткичлар қайд этилди (99,2% ва 100,0%), III (93,8%; 95% ишончлилик интервали (ИИ): 89,0–96,5) ва IV (92,6%; 95% (ИИ): 84,3–96,6) босқичдаги беморларга нисбатан. 5 йилдан сўнг фарқлар кучайди: I - 90,3%, II - 94,9%, III - 80,0%, IV - 70,9%. 20 йилда IV босқичдаги беморларда ўлимнинг кумулятив хавфи 64,3% га етди (95% ИИ: 44,7–83,4).

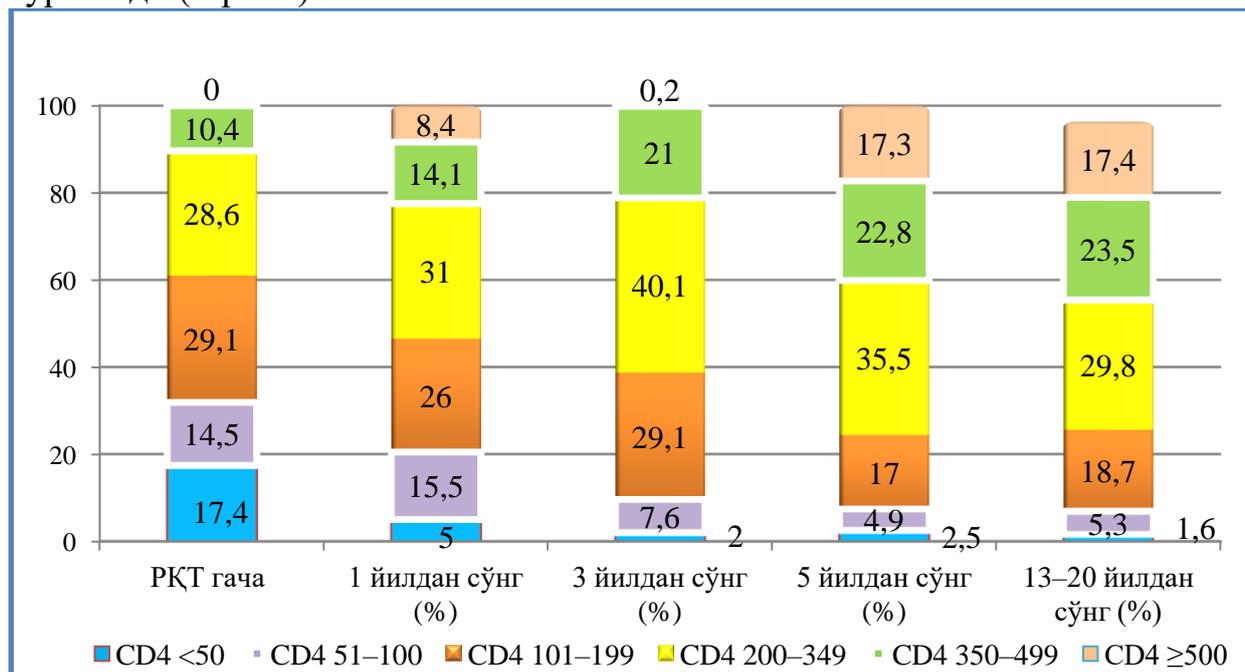
РҚТга риоя қилиш асосий прогностик омил бўлиб, вафот этганлар орасида 42,4% умуман РҚТ қабул қилмаган, 11,6% даволашни тўхтатган, фақат 43,7% мунтазам қабул қилган. Узоқ яшаш фақат РҚТга содик беморларда қайд этилган. ОИВ инфекцияси билан касалланган беморларда РҚТ қабул қилишга боғлиқ равишда ўлим хавфининг нисбий баҳоси (HR) Кокс усулида таққосланганда РҚТ қабул қилмаган беморларда ўлим хавфи $HR=1.000$ га тенг бўлган, РҚТ қабул қилган беморларда эса бу кўрсаткич анча паст бўлиб, $HR=0.178$ ни ташкил этган. Бу натижалар РҚТ қабул қилиш ўлим хавфини 5 баробардан ортиқ камайтиришини кўрсатади. Ташхис қўйилганидан сўнг биринчи йилда вафот этган беморлар орасида 73,2% РҚТ қабул қилмаган.

Чарлсон индекси юқори (≥ 5 балл) бўлган беморларда ўлимнинг 20,4% биринчи йилда рўй берган ва ҳар бир қўшимча баллда ўлим хавфи экспоненциал тарзда ошган (ҳар бир балл учун хавф 10,3% га ортиб борган). Коморбид патология бўлмаган беморлар гуруҳида (ИК=0) узоқ муддатли (15 йилдан ортиқ) яшаш эҳтимоли 18,9%ни ташкил этган, ИК 1–5 бўлган гуруҳда эса бундай узоқ яшаш ҳолатлари қайд этилмаган.

Шундай қилиб, Ўзбекистонда ОИВ инфекцияли беморлар яшовчанлигининг илк комплекс таҳлили ўтказилиб, асосий прогностик омиллар аниқланди. Бу натижалар клиник протоколларни янгилаш, беморларни индивидуал бошқариш ва хавфни стратификация қилиш тизимини ривожлантириш учун асос бўлади.

Диссертациянинг «ОИВ инфекцияси билан касалланган беморларда даволашнинг турли босқичларида ретровирусга қарши терапиянинг иммунологик ва вирусологик самарадорлигининг динамикаси» деб номланган бешинчи бобида ОИВ инфекцияли беморларда $CD4^+$ лимфоцитлар миқдорининг 20 йиллик тикланиш динамикаси ва РҚТ самарадорлиги баҳолаш натижалари келтирилган. Терапия бошланишидан олдин 60,9% беморларда $CD4 < 200$ ҳуж./мкл (жумладан, $CD4 < 50$ - 17,4%) аниқланган. Даволаш бошлангандан сўнг 1 йил ичида оғир иммунодефицит ($CD4 < 50$) ҳолатлари 5% гача камайди, шу билан бирга $CD4 > 500$ кўрсаткичи 8,4% беморларда қайд этилди. 5 йилдан кейин $CD4 > 350$ беморларнинг 40,1%ида (шу жумладан, $CD4 > 500$ - 17,3%) кузатилди, 13–20 йилдан кейин эса мос равишда 40,9% ва 17,4% ни ташкил этди. $CD4 < 200$ кўрсаткичига эга беморлар улуши 60,9%дан 25,6%га тушди, аммо иммунологик жавоб бермаганлар (INR) улуши барқарор сақланди: 5 йилда - 24,4%, 13–20 йилда - 25,6%, бу эса айнан шу беморлар гуруҳида мониторинг ва терапияни индивидуал ёндашув асосида олиб бориш зарурлигини, чунки улар орасида

оппортунистик ва ОИТС билан боғлиқ бўлган асоратлар энг кўп учрашини кўрсатади (2-расм).



2-расм.ОИВ инфекцияли беморларда РҚТ бошланишидан олдин ва динамикада CD4 лимфоцитлар даражаси бўйича таҳлил натижалари (% беморлар улуши) (n=3282).

Сўнгги 4 йил ичида, 2025 йил ҳолатига кўра, интеграза ингибиторларининг кенг жорий этилиши натижасида CD4<350 ҳуж/мкл бўлган беморлар улуши 27,3%, CD4=351–499 ҳуж/мкл 21,5%, CD4>500 ҳуж/мкл 51,4% ни ташкил этди. Иммунологик ҳолатнинг тикланиш хусусиятларини баҳолаш мақсадида CD4+ лимфоцитлар даражаси динамикаси 1, 3, 5 йил ва узоқ муддатли (13–20 йил ва ундан ортиқ) кузатув интервалларида таҳлил қилинди. Бунда дастлабки CD4+лимфоцитлари миқдори бўйича гуруҳлар (<50, 51–100, 101–199, 200–349, 350–499 ҳуж/мкл) орасида тикланиш суръати ва даражасидаги фарқлар ўрганилди, шунингдек CD4>500 ҳуж/мкл га эришиш эҳтимоли ва ушбу кўрсаткичга эришган беморлар улуши аниқланди. Турли даврлардаги CD4+ лимфоцитлар даражалари ва уларнинг абсолют ўсиш динамикаси 1-жадвалда кўрсатилган.

1-жадвал.

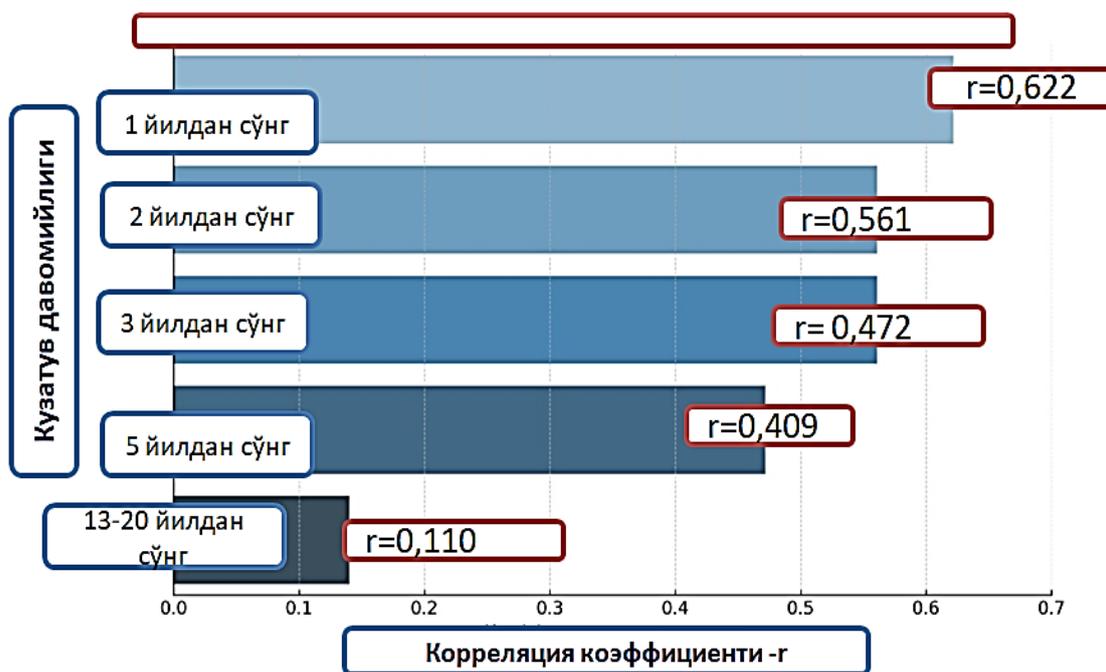
Ретровирусга қарши терапия қабул қилаётган ОИВ инфекцияли беморларда CD4 лимфоцитларининг медиан ва мутлақ ўсиши қийматларининг турли кузатув даврларида динамикаси

Бошланғич CD4	АРТ йили	1 йилдан сўнг		3 йилдан сўнг		5 йилдан сўнг		13–20 йилдан сўнг	
		m	ўсиш	m	ўсиш	m	ўсиш	m	ўсиш
CD4 <50	0	118,0	8,0	202,0	152,0	257,0	207,0	308,0	58,0
CD4 51–100	5	151,5	6,5	218,0	143,0	282,7	207,0	308,0	58,0
CD4 101–199	50	222,0	9,0	293,0	143,0	311,0	160,1	319,5	69,5
CD4 200–349	75	335,5	0,5	394,0	119,0	415,5	140,50	350,0	75,0
CD4 350–499	75	463,5	8,5	445,0	70,52	495,0	128,0	379,0	4,0

Изоҳ: m – CD4+ ҳужайралар сонининг медианаси, мутлақ ўсиш бирлиги – ҳуж/мкл.

Чуқур иммун танқислик ($CD4 < 50$ хуж/мкл) бўлган гуруҳда 13–20 йил давомида $CD4$ лимфоцитларининг медиан қиймати 50 дан 308х/кл/мклгача ошган (ўсиш- 258 хуж/мкл), шунга ўхшаш натижалар бошланғич $CD4$ 51–100 хуж/мкл бўлган беморларда ҳам кузатилган (ўсиш - 233 хуж/мкл). Бошланғич $CD4$ даражаси юқори бўлган гуруҳларда эса мутлақ ўсиш динамика ўртача ёки минимал бўлди (75 ва 4 хуж/мкл мос равишда) (1-жадвал).

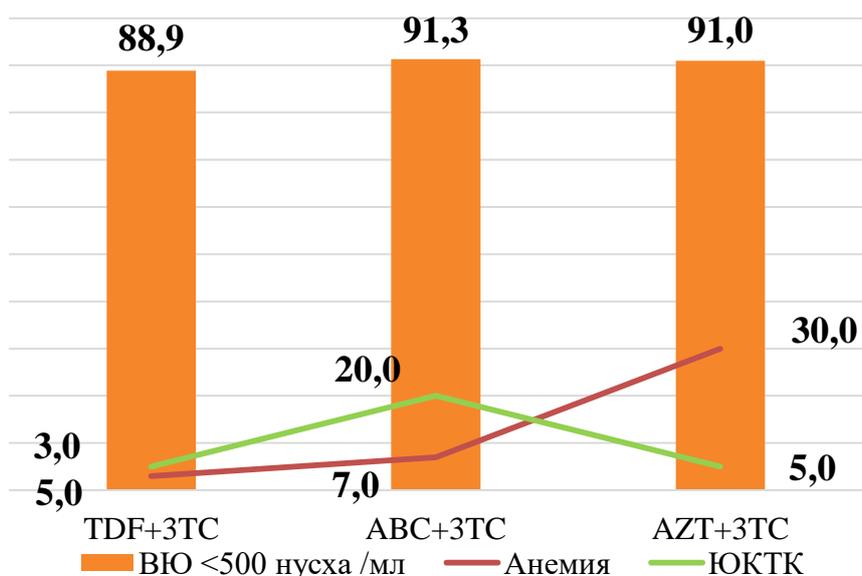
Барча гуруҳларда $CD4+$ лимфоцитлар сонининг энг катта ўсиши терапиянинг дастлабки 3-5 йилида кузатилди, кейин эса тикланиш суръати пасая бошлади. 13–20 йилдан сўнг, бошланғич оғир иммуносупрессияси бўлган беморларда ҳам $CD4+$ кўрсаткичлари юқорироқ бошланғич даражадаги гуруҳлар билан деярли тенглашди. Бошланғич $CD4+$ даражасининг узок муддатли иммун жавобга таъсирини аниқлаш мақсадида корреляцион таҳлил ўтказилди. Чеддок шкаласи бўйича корреляцион таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, РКТ бошланганидан кейин биринчи ва иккинчи йилда корреляция юқори даражада бўлган, 3 ва 5 йилда ўртачага тушган ва 13–20 йилда заифлашган. Бу ҳолат бошланғич $CD4+$ лимфоцитлар даражасининг узок муддатли динамикадаги кўрсаткичларга таъсири босқичма-босқич пасаяётганини акс эттиради (3-расм).



3-расм. ОИВ инфекцияли беморларда бошланғич $CD4$ даражасининг узок муддатли иммун жавобга таъсирини таҳлил қилиш (n=3282).

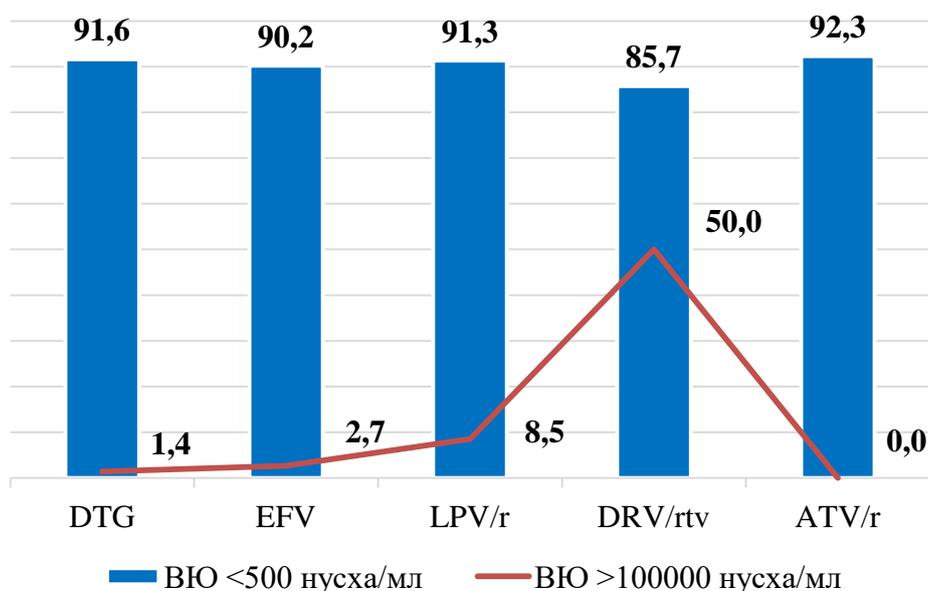
$CD4+$ лимфоцитлар миқдорининг оптимал кўрсаткичлар (>500 хуж/мкл)гача тикланиш эҳтимолини башорат қилиш учун бошланғич чегара қийматларини аниқлаш мақсадида ROC-таҳлил ўтказилди. ROC-таҳлил натижаларига кўра, РКТ бошлангандан сўнг $CD4 > 500$ хуж/мкл кўрсаткичга етишиш учун бошланғич $CD4+$ лимфоцитларининг оптимал чегара қиймати 124 хуж/мкл ни ташкил этди (сезгирлик - 68,4 %, спецификлик - 41,2 %).

РҚТ схемаларининг вирусологик самарадорлиги ва токсиклигини объектив баҳолаш мақсадида нуклеозид асосига (иккита тескари транскриптаза ингибитори (NRTI) ва учинчи препарат синфига - интеграза ингибиторлари (INSTI), нуклеозид бўлмаган тескари транскриптаза ингибиторлари (NNRTI) ва протеаза ингибиторлари (PI) бўйича таҳлил ўтказилди. Терапия бошида энг кўп қўлланилган схемалар AZT+3TC (зидовудин+ламивудин) (65,6 %) ва TDF+3TC (тенофовир+ламивудин) (34,2 %) бўлди, ABC+3TC (абакавир+ламивудин) эса жуда кам (0,2 %) ишлатилди. Кейинчалик TDF+3TC схемалари улуши ошди (алмаштирилганда 94,1%гача, 20 йилдан кейин - 81,1%), AZT ва ABC асосидаги схемалар эса камайди. Таққослаш натижаларига кўра, барча РҚТ схемаларининг вирусологик самарадорлиги ўхшаш (вирус юкламаси <500 нусха/мл 88,8–91,3 % беморларда). Шу билан бирга, анемия AZT+3TC қўлланилганда кўпроқ (30 %) кузатилди, ABC+3TC схемаларида юрак-қон томир касалликлари (20 %), TDF+3TC схемаси эса самарадорлик ва препаратларни яхши қабул қилиш бўйича энг яхши мувозанатга эга бўлгани аниқланди (4-расм).



4-расм. Нуклеозид компоненти бўйича вирусологик самарадорлик ва ножўя таъсирлар (% да ҳар бир гуруҳдаги беморлар улуши)

Беморларнинг РҚТнинг учинчи компоненти синфи бўйича тақсимооти (n=3282) ўтказилди. Беморларнинг РҚТнинг учинчи компоненти синфи бўйича тақсимооти (n=3282) (5-расм) терапия бошланишида асосан нуклеозид бўлмаган тескари транскриптаза ингибиторлари (NNRTI) синфига кирувчи эфавиренз (EFV- 55%) ва невирапин (NVP - 30%) асосидаги схемалар устунлик қилганлигини, иккинчи қатор схемаларга ўтишда учинчи препарат сифатида 95,5% беморларда протеаза ингибиторлари лопинавир/ритонавир (LPV/r), кейинчалик эса асосан долутегравир (85,7%) дан фойдаланганлигини кўрсатди (5-расм).



5-расм. ОИВ инфекцияли беморларда ретровирусли терапия схемларида учинчи препарат бўйича вирусологик самарадорлик (%да)

Ҳозирги кунда беморларнинг 55,4% интеграза ингибиторлари, 36,3% протеаза ингибиторлари, 9% нуклеозид бўлмаган тескари транскриптаза ингибиторларини қабул қилмоқда. Вирусологик самарадорлик эфавиренз (96,2%) ва долутегравир (91,6%) қўлланган схемаларда қайд этилган. Дарунавир асосидаги схемаларда натижаларнинг турлича бўлиши аввало ушбу препарат олдинги схемалар самарасиз бўлган, вирус юкламаси юқори беморларга тайинлангани билан боғлиқ. Беморларнинг терапияга содиқлик даражаси 83,7% ни ташкил қилди.

Диссертациянинг «ОИВ инфекцияли беморларда ретровирусга қарши терапия фонида гематологик ва иммунологик кўрсаткичларни таҳлил қилиш» мавзусидаги олтинчи бобида РҚТ негизида диспансер кузатувида бўлган 995 нафар ОИВ инфекцияли беморларнинг гематологик ва 60 нафар беморнинг иммунологик кўрсаткичлари тизимли таҳлили натижалари баён этилган. Энг катта гуруҳни 30–39 ёшли беморлар (36,4%) ташкил этди. Тадқиқот натижаларига кўра, гематологик ўзгаришлар РҚТни узоқ муддат қабул қилаётган беморларнинг катта қисмида ҳам сақланиб қолиши аниқланди. Анемия 40% беморларда аниқланди, ана шуларнинг ичида макроцитоз тузилиши устунлик қилди (37,9%), микроцитоз эса 7,5% ҳолларда учради. Гемоглобин миқдорининг камайиши, асосан, CD4+ лимфоцитлар даражаси паст бўлган беморларда (анемияга чалинганларнинг 60%да CD4<350 ҳуж/мкл) қайд этилди. Эритропения 23,4% беморларда аниқланди, бу гуруҳда ҳам беморларнинг 75% да CD4<350 ҳуж/мкл даражаси қайд этилган. Касаллик босқичлари бўйича таҳлилда тромбоцитопения энг кўп III босқичда (45,2%) учрагани, IV босқичда эса бу кўрсаткич 23,7%гача пасайгани аниқланган. Лейкопения 24,1% беморларда, лимфопения 10,5%да, нейтропения эса 61,2%да қайд этилди. Лейкоцитар

ўзгаришлар аниқланган беморларнинг кўпчилигида CD4+ лимфоцитлар даражаси 350 хуж/мкл дан паст бўлган.

Тадқиқотда ОИВ инфекцияли беморларда интеграл гематологик индекслардан нейтрофил-лимфоцитар индекси (NLR), моноцит-лимфоцитар индекси (MLR), тизимли яллиғланиш индекси (SII) ва тромбоцит-лимфоцитар индекси (PLR) лари баҳоланди. NLR учун медиан қиймати 1,57 (интерквартиль оралиқ [IQR]: 1,19–2,19), MLR учун - 0,21 (IQR: 0,15–0,28), SII - 392,5 (IQR: 280,2–577,6), PLR- 130,3 (IQR: 101,5–166,2)ни ташкил этди. РҚТ негизда NLR кўрсаткичининг ошиши 28,5% беморларда, MLR 38%да, SII 23%да аниқланди, иммунбошқарув индекси (ИБИ)нинг пасайиши эса кучли иммуносупрессия билан боғлиқ эди. Кўрсатилган индекслар қийматининг юқори чегарадан ошиши CD4<350 хуж/мкл бўлган беморлар ва иммунологик жавоб бермайдиганлар (INR) гуруҳида ишончли равишда кўпроқ учради, бу эса уларда тизимли яллиғланиш ва нохуш оқибатлар хавфининг юқорилигини акс эттиради. NLR ва SI ўртасида Чеддок шкаласи бўйича $r=0.828$ ($p<0.001$) ва SII ва PLR ўртасида ($r=0.636$) ($p<0.001$) эга эканлиги аниқланди.

Тадқиқотда ОИВ инфекцияли беморларда иммунологик фаоллашувнинг асосий кўрсаткичлари РҚТ дан олдин ва РҚТ негизига боғлиқ ҳолда ўрганилди. РҚТ бошланишидан олдин CD38 ($40,2\pm 1,67$) ва CD95 ($36,1\pm 1,04$) экспрессияси даражалари назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ишончли даражада юқори бўлган ($p<0,05$). РҚТ фонида CD38 $22,7\pm 0,88$ ва CD95 $26,2\pm 0,75$ гача анча пасайган, бироқ тегишли равишда 23,3% ва 24,6% беморларда бу кўрсаткичлар референс меъёридан юқори бўлиб қолган. Иммун бошқарув индекс (CD4/CD8) РҚТдан олдин беморларда $0,72\pm 0,02$ ни ташкил этган бўлса, терапия негизидан $1,12\pm 0,03$ гача ошган, бироқ назорат гуруҳи даражасидан ($1,63 \pm 0,03$; $p<0,001$) паст бўлиб қолган. Бу эса самарали РҚТ даврида ҳам иммунологик фаоллашув тўлиқ нормаллашмаслигини акс эттиради. Олинган маълумотлар интеграл гематологик ва иммунологик кўрсаткичлардан фойдаланган ҳолда ОИВ инфекцияли беморларни РҚТ фонида мониторинг қилиш мақсадга мувофиқ эканини исботлайди.

ХУЛОСА

«Ретровирусга қарши терапия фонидаги ОИВ инфекцияли беморларда ҳар хил параметрлар ва коморбид ҳолатларни комплекс баҳолаш» мавзусидаги докторлик диссертация бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. ОИВ билан яшовчи беморларда иккиламчи касалликлар структурасида оғиз бўшлиғининг патологиялари (81%), сурункали диарея (44,28%) ва герпесвирусли инфекциялар (29,78%) устунлик қилди., ҳамроҳ касалликлардан вирусли гепатитлар (28,4%), овқат ҳазм қилиш тизими патологияси (58%) ва юрак-қон томир касалликлари (20% гача), вирусли С гепатити (21,3%)гача учради. Вафот этган беморларда жигар

циррози (16%), онкологик касалликлар (13,3%), юрак-қон томир патологияси (49%) ва анемия (45%) устунлик қилди.

2.Ташхис қўйиш пайтида онкологик касалликлар орасида ОИТС-индикатор ўсмалар (хусусан, Капоши саркомаси – 85,7%) кўпроқ учради, бироқ ўлим вақтида 72% ҳолларда ОИТС индикатор бўлмаган ҳавфли ўсмалар, жумладан, ўпка (10%), жигар (8%), мия (8%) ва ошқозон ости беши (7%) ҳавфли ўсамлари аниқланди.

3.Коморбид ҳолатлар 82,3% беморларда аниқланди, оғир коморбидлик индекси (≥ 5 балл) эса 73,7% ни ташкил этди. Коморбидлик индексининг юқори кўрсаткичлари 60 ёшдан ошган беморларнинг (85,3%) ва 40 ёшдан кичик беморларнинг 59,3% қайд этилди.

4.Кокс регрессия моделига кўра, РҚТдан воз кечиш, IV босқич, ёш ва коморбидлик индекси ≥ 5 ($HR > 2,5$) ўлим ҳавфини ишончли оширган, РҚТга доимий содиқлик эса уни беш баравар камайтирган ($HR=0,178$). Энг юқори ўлим кўрсаткичи 40–49 ёшли (46,5%), ОИВ инфекциясининг 3–4 клиник босқичидаги (56%) беморларда кузатилган. 15 йилдан кўпроқ яшаган беморларнинг 54,8% РҚТ қабул қилган, 26% қабул қилмаган.

5.РҚТ бошланишидан олдин 60,9% беморларда чуқур иммун танқислик ($CD4 < 200$ х/мкл) қайд этилди. 13–20 йиллик кузатувда $CD4 < 200$ х/мкл бўлганлар улуши 25,6% гача камайди, $CD4 > 500$ х/мкл бўлганлар эса 17,4% гача кўпайди. 20 йилдан сўнг 57,6% да $CD4 < 350$ х/мкл даража сақланиб қолган, 2025 йил бошига келиб 27,3% беморларда кузатилган.

6.Бошланғич $CD4+$ даражасининг узоқ муддатли иммун жавобга таъсири асосан терапиянинг илк йилларида юқори бўлган (1 йилдан сўнг $r=0,622$), 2 йилдан сўнг $r=0,561$), 5 йилга бориб сусайган ($r=0,409$), 13–20 йилда эса паст бўлган ($r=0,110$).

7. $CD4+$ лимфоцитларининг ижобий тикланиш динамикаси барча гуруҳларда, жумладан, бошланғич $CD4 < 50$ х/мкл бўлган беморларда ҳам кузатилган; бу гуруҳда $CD4+$ ўртача 258 х/мкл гача ошган.

8.ROC-таҳлилга кўра, $CD4+$ лимфоцитларининг ≥ 124 х/мклгача ўсиши $CD4 > 500$ х/мкл даражага эришиш учун оптимал меъёр эканлиги аниқланган.

9.РҚТ негизда ҳам $CD38+$ лимфоцитлар 23,3%, $CD95+$ лимфоциталар 24,6% беморларда юқори, иммун бошқарув индекси 62% беморларда пастлигича қолган.

10.Энг юқори вирусологик самарадорлик долутегравир (DTG) схемаларида қайд этилган (93% беморларда ВЮ < 500 нусха/мл).

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ, РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЭПИДЕМИОЛОГИИ,
МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

УРУНОВА ДИЛБАР МАХМУДОВНА

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ ПАРАМЕТРОВ И
КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ВИЧ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

**14.00.10–Инфекционные болезни
14.00.36-Аллергология и иммунология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

Тема диссертации доктора медицинских наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан под номером B2021.1.DSc/Tib512.

Диссертационная работа выполнена в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский) и резюме (на английском языке) размещен на веб-странице ТМА (www.tma.uz) и информационно-образовательного портала Ziyonet (www.ziyonet.uz)

Научные консультанты:

Ахмеджанова Зулфия Исмаиловна

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

Юлдашев Кахрамон Халдарович

доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Байжанов Аллаберган Кадинович

доктор медицинских наук

Уразметова Маиса Дмитриевна

доктор медицинских наук, профессор

Ярмухамедова Наргиза Анваровна

доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Медицинский университет Семей (Казахстан)

Защита диссертации состоится «___ - » _____ 2025 г. в ___ часов на заседании разового Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской академии, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитных заболеваний (Адрес: 100151, г. Ташкент, Учтепинский район, ул. Заковат, дом 2А.Тел.: (+99871) 243-36-05.; e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за _____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фаробий, дом 2. Тел./факс: (+99878-150-78-25

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2025 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2025 года).

Л.Н.Туйчиев

Председатель разового научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.У.Таджиева

Ученый секретарь разового научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Б.М.Таджиев

Председатель научного семинара при разовом научном совете по присуждению ученых степеней, д.м.н.профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и необходимость темы диссертации. В мире вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжает оказывать негативное влияние на демографические и социально-экономические показатели и остается серьезной угрозой для глобальной системы здравоохранения. Согласно данным ВОЗ, «...в мире около 39 миллионов человек живут с ВИЧ, ежегодно регистрируется более 1,5 миллиона новых случаев, около 650 тысяч человек умирают»¹. ВИЧ-инфекция приводит к увеличению показателей смертности, снижению рождаемости и ухудшению качества жизни пациентов, особенно в регионах с ограниченными возможностями лечения. Несмотря на достижения в терапии ВИЧ-инфекции в мире, нерешёнными остаются вопросы патогенеза, полной элиминации вируса и восстановления иммунной функции. У части пациентов даже при длительной антиретровирусной терапии (АРТ) сохраняются остаточная вирусемия и иммунологические нарушения, что обуславливает риск различных заболеваний.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на изучение клинического течения ВИЧ-инфекции, оптимизацию лечения и повышение эффективности профилактики. В частности, особое значение придается комплексной оценке различных параметров и коморбидных состояний у пациентов с ВИЧ на фоне АРТ, анализу доли больных с различными степенями иммуносупрессии в долгосрочной динамике заболевания, а также исследованию изменений числа CD4+ лимфоцитов в зависимости от уровня иммуносупрессии и в разные сроки наблюдения. Кроме того, актуальными направлениями являются определение потенциала восстановления уровня CD4+ лимфоцитов на фоне АРТ, комплексный анализ коморбидных состояний у ВИЧ-инфицированных с учётом индекса коморбидности, структуры вторичных и сопутствующих заболеваний с учетом клинико-демографических особенностей, оценка гематологических показателей на фоне антиретровирусной терапии, исследование иммунного ответа при АРТ, а также анализ влияния различных факторов на течение заболевания у пациентов с коморбидной патологией.

В нашей стране развитие медицинской сферы требует адаптации системы здравоохранения к требованиям мировых стандартов, а также профилактики распространения инфекционных заболеваний. «...в нашей стране повышение эффективности, качества и доступности оказываемой населению медицинской помощи, их диагностики, лечения и снижения осложнений, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание эффективных моделей диспансеризации, поддержка здорового образа жизни и профилактики заболеваний»² такие задачи были определены.

¹ Всемирная организация здравоохранения. Данные по ситуации с ВИЧ-инфекцией в мире 2023. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>.

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-60 от 29.01.2022 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы»;

Решение задач в отношении ВИЧ инфекции, включая изучение коморбидных состояний, долгосрочную динамику иммунологического ответа, анализ маркёров воспаления и гематологических показателей, повысить эффективность лечения, улучшить прогноз и качества жизни пациентов, а также оптимизировать расходы здравоохранения.

Данное диссертационное исследование соответствует задачам, поставленным в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-60 от 29 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности медицинских услуг», №ПП-41 от 20 января 2023 года «О мерах по дальнейшему усилению системы борьбы с заболеванием, вызываемым вирусом иммунодефицита человека», а также других нормативно-правовых документах, относящихся к данной деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в рамках приоритетного направления VI. «Медицина и фармакология» развития науки и технологий республики.

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³
Исследования, направленные на комплексную оценку различных параметров и коморбидных состояний у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне антиретровирусной терапии, проводятся в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, включая Johns Hopkins University (США), University of the Witwatersrand и University of KwaZulu-Natal (Южная Африка), Columbia University (США), Pediatric Institute (Малайзия), Imperial College London и Great Ormond Street Hospital NHS Trust (Великобритания), University Teaching Hospital (Замбия), University of Zimbabwe College of Health Sciences (Зимбабве), Stellenbosch University (Южная Африка), Institute of Child Health (Великобритания), Radboud University Medical Center (Нидерланды), Bambino Gesù Children's Hospital (Италия), Our Lady's Children's Hospital Crumlin и University College Dublin (Ирландия), Florence University и University of Milan (Италия), Free University of Brussels (Бельгия), Porto Central Hospital (Португалия), HELIOS Hospital Krefeld (Германия), University of Barcelona (Испания), а также в Центре повышения квалификации медицинских работников (Узбекистан).

Во всем мире исследования по комплексной оценке различных параметров и коморбидных состояний у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также по повышению эффективности АРТ, проводятся в ведущих научных центрах и медицинских учреждениях. Установлено, что течение ВИЧ-инфекции существенно осложняется развитием таких сопутствующих

³Зарубежные научные исследования по теме диссертации были проведены на основе зарубежных электронных научных платформ (www.who.int, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, www.highwire.org, www.cochranelibrary.com, www.ebi.ac.uk, www.niaid.nih.gov, www.cams.cn (<https://riv.uz/>, <http://immunology.uz>, tipme.uz, cdpkmo.uz) и других источников.

заболеваний, как туберкулёз, вирусные гепатиты, сердечно-сосудистые и метаболические нарушения, онкологические и психоневрологические осложнения, что подтверждено работами Johns Hopkins University (США), University of the Witwatersrand (Южная Африка), Karolinska Institutet (Швеция) и Stellenbosch University (Южная Африка).

Доказано, что хроническое воспаление и иммунная активация на фоне АРТ способствуют прогрессированию коморбидных процессов и увеличивают риск осложнений и неблагоприятных исходов (Imperial College London, University College London (Великобритания); Karolinska Institutet (Швеция)). Динамика иммунологического ответа, уровень воспалительных маркёров и гематологические показатели обоснованы как важнейшие прогностические критерии эффективности терапии (University College London (Великобритания)). Установлено, что социальная стигматизация и депрессия отрицательно влияют на приверженность терапии и увеличивают риск коморбидных осложнений (Chinese Academy of Medical Sciences, Guangzhou Medical University (Китай); University of Torino, University of Ferrara (Италия)). Индивидуализированные подходы и моделирование факторов риска признаны важными для эффективного сдерживания распространения ВИЧ-инфекции (Johns Hopkins University, National Institutes of Health (США)). Также показано, что сочетание ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита В приводит к существенным метаболическим нарушениям и снижению эффективности лечения (Karolinska Institutet (Швеция); University College London (Великобритания)). Высокий уровень внутренней стигмы и психоэмоциональные трудности остаются основными факторами, влияющими на приверженность к АРТ (Chinese Academy of Medical Sciences (Китай); University of Torino (Италия)). В условиях Узбекистана комплексная оценка различных параметров и коморбидных состояний у пациентов с ВИЧ-инфекцией осуществляется в Центре повышения квалификации медицинских работников и Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний.

Степень изученности проблемы. За последние тридцать лет проблема ВИЧ-инфекции стала объектом интенсивных научных исследований из-за её глобального распространения и значительного влияния на здоровье населения. Внедрение в практику высокоактивной АРТ привело к существенному снижению смертности, улучшению показателей выживаемости и качества жизни среди ВИЧ-инфицированных пациентов (Pilcher C.D. et al., 2017). Эффективная АРТ способствует снижению вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, восстановлению иммунной функции, что проявляется увеличением количества CD4+ Т-лимфоцитов и уменьшением числа оппортунистических инфекций (Yang X. et al., 2020); (Ding X. et al., 2024).

В то же время ВИЧ-инфекция остаётся хроническим заболеванием, требующим длительного наблюдения и контроля. Исследования показывают,

что у 10–40% пациентов даже при эффективном подавлении вирусной нагрузки не наблюдается адекватного иммунологического ответа (т.е. восстановления CD4+), что определяют как синдром иммунологического неответа (INR) (Zhang W. et al., 2023); (Yang X. et al., 2020). Более глубокое изучение этого состояния важно для выявления его причин и разработки новых подходов к улучшению иммунного восстановления.

Наличие различных вторичных и сопутствующих заболеваний, таких как коинфекция вирусным гепатитом С, метаболические и сердечно-сосудистые заболевания, существенно ухудшают иммунный ответ на АРТ и увеличивают риск неблагоприятных клинических исходов (Ding X. et al., 2024). Кроме того, коморбидности затрудняют лечение, увеличивают риск побочных эффектов и снижают уровень приверженности пациентов к терапии (Yang X. et al., 2020).

Несмотря на значительный прогресс в понимании эффективности АРТ, некоторые вопросы, связанные с факторами, влияющими на иммунологическую несостоятельность, остаются нерешёнными. Механизмы недостаточного восстановления CD4+ Т-лимфоцитов полностью не выяснены и требуют дальнейших исследований (Guedes de Oliveira et al., 2025). Международные и региональные данные демонстрируют рост охвата антиретровирусной терапией (АРТ) среди людей, живущих с ВИЧ. Однако в странах Восточной Европы и Центральной Азии ситуация остаётся напряжённой: по данным отчёта UNAIDS 2024 года, только около 51% пациентов получают АРТ, а лишь 42% достигают вирусологической супрессии, что является самым низким показателем в мире. Такой низкий уровень контроля над вирусной нагрузкой существенно затрудняет эпидемиологический контроль инфекции и сопровождается ростом новых случаев ВИЧ и увеличением смертности в регионе (UNAIDS, 2024); (UNAIDS Global AIDS Update EECA, 2024).

В Узбекистане также проводились значимые исследования по вопросам ВИЧ-инфекции: изучены клиничко-эпидемиологические особенности заболевания и первичная лекарственная устойчивость вируса к АРТ препаратам (Байжанов А.К. и соавт., 2018), распространённость цитомегаловирусной инфекции при выраженном иммунодефиците (Касимова Р.И., 2020), особенности прогрессирования фиброза печени при коинфекции ВИЧ/гепатит С (Насирова Х.П., 2022), гематологические нарушения и иммунопатологические состояния у детей с ВИЧ (Рахматуллаева Ш.Б., 2023). Полученные данные подтверждают высокую значимость дальнейших исследований, учитывающих региональные особенности, иммунологический ответ и факторы коморбидности в долгосрочной динамике.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательских планов Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Цель исследования является комплексная оценка различных параметров и коморбидных состояний при ВИЧ-инфекции.

Задачи исследования:

провести комплексную клиническую характеристику ВИЧ-инфицированных пациентов с анализом стадий заболевания, структуры и частоты коморбидных состояний в долгосрочной динамике наблюдения;

выявить показатели выживаемости и установить риски смерти в зависимости от различных факторов ВИЧ инфицированных пациентов;

определить динамику иммунологического ответа и вирусологической эффективности на различных этапах антиретровирусной терапии;

изучить изменения лабораторных показателей ВИЧ инфицированных пациентов получающих антиретровирусную терапию;

разработать рекомендации по оптимизации диагностики ВИЧ инфекции, мониторинга и ведения ВИЧ-инфицированных пациентов.

Объектом исследования: являлись 3741 ВИЧ инфицированный пациент, находящийся на учете в Республиканском и Ташкентском городском центрах по борьбе со СПИДом. Анализ проводился на основе официальных данных форм отчетности диспансерного отделения по пациентам старше 18 лет, а также медицинская документация 1237 пациентов (амбулаторные карты и истории болезни).

Предметом исследования были образцы венозной крови больных с ВИЧ-инфекцией для проведения иммунологического обследования.

Методы исследования. Для решения поставленных задач и достижения цели исследования были использованы: общеклинические (лабораторные и инструментальные), серологические (иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблоттинг), иммунологические (определение уровня CD4 лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии, молекулярно-генетические (полимеразная цепная реакция (ПЦР), качественная, так и количественная). Также применялись статистические методы для обработки данных.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые у ВИЧ-инфицированных пациентов в динамике более чем за 20 лет было установлено, что в спектре вторичных и сопутствующих заболеваний доминируют патологии полости рта (81%) и хроническая диарея (44,3%), тогда как на момент смерти достоверно ($p < 0,05$) преобладали не являющиеся СПИД-индикаторные опухоли (72% среди онкологических заболеваний), цирроз печени (16%), сердечно-сосудистые заболевания (49%) и анемия (45%);

впервые доказано, что доля ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 50 лет и старше за период наблюдения более 20 лет возросла с 11% до 42,9% благодаря проведению антиретровирусной терапии;

впервые установлено, что высокий уровень коморбидности (индекс Чарлсона ≥ 5) встречается у 59,3% ВИЧ-инфицированных пациентов моложе 40 лет вследствие развития выраженного иммунодефицита.

впервые обосновано, что исходный уровень CD4-клеток ≥ 124 кл. /мкл, возраст пациента, наличие коморбидности и приверженность антиретровирусной терапии являются значимыми факторами достижения уровня CD4 > 500 кл. /мкл у ВИЧ-инфицированных больных;

впервые установлено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию, существуют корреляционные связи между индексом системного воспаления и нейтрофильно-лимфоцитарным индексом ($r=0,828$; $p<0,001$), а также тромбоцитарно-лимфоцитарным индексом ($r=0,636$; $p<0,001$), что обусловлено персистирующим воспалением.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обосновано необходимость раннего выявления ВИЧ-инфекции с учетом атипичных симптомов в острой стадии и характерных поражений слизистых оболочек полости рта, кожи и верхних дыхательных путей на второй клинической стадии, что нередко приводит к первичному обращению пациентов к узким специалистам, что показывает расширения скрининга на ВИЧ инфекцию.

обоснована необходимость повышения квалификации узких специалистов (стоматологов, дерматологов, отоларингологов) и врачей общей практики по вопросам ранней диагностики ВИЧ инфекции для расширения скрининговых программ;

в динамике заболевания обоснован рост числа пожилых пациентов с ВИЧ-инфекцией, что требует адаптации медицинской помощи с учётом возрастных особенностей, в том числе коррекции схем лечения и учёта возраст-ассоциированных коморбидных состояний.

выявлены высокие значения коморбидности как на момент постановки диагноза, так и на момент смерти, что определяет необходимость внедрения комплексного подхода и мультидисциплинарного ведения ВИЧ инфицированных пациентов;

установлена клиническая значимость иммунологических и воспалительных маркёров (экспрессия CD38 и CD95 на лимфоцитах, уровень циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов, иммунорегуляторный индекс (ИРИ), нейтрофильно-лимфоцитарный и моноцитарно-лимфоцитарный индексы), изменение которых служит индикатором активности иммунной системы, прогрессирования заболевания и риска оппортунистических инфекций.

Достоверность результатов исследования обеспечивается применёнными в работе теоретическими подходами и методами, корректностью методологического проведения обследований, достаточным количеством включённых пациентов, а также использованием современных взаимодополняющих общеклинических, серологических, иммунологических, молекулярно-генетических и статистических методов. Полученные результаты подтверждены авторитетными профильными организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость работы заключается в том, что в долгосрочной динамике (более 20 лет) комплексно определены спектр вторичных и сопутствующих заболеваний, их динамика и основные факторы риска (возраст, коморбидность, иммунный ответ, приверженность к АРТ). Установлено, что на момент при постановке диагноза преобладали вторичные заболевания (патология полости рта, саркома Капоши), а к моменту смерти неиндикаторные СПИД опухоли, цирроз печени, сердечно-сосудистые заболевания и анемия. Доля пациентов старше 50 лет за более чем за 20 летний период увеличилась с 11% до 42,9%; высокий индекс коморбидности отмечен и у молодых пациентов. Установлены основные закономерности иммунного восстановления, в том числе прогностическая значимость исходного уровня CD4 (≥ 124 клеток/мкл). Обоснованы рекомендации по ранней диагностике и индивидуализации стратегий и лечения.

Практическая значимость результатов исследования состоит в необходимости повышения квалификации узких специалистов для раннего выявления ВИЧ-инфекции на клинических этапах, персонализации медицинской помощи с учетом возраста и индекса коморбидности, внедрения мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов, а также в эффективном использовании иммунологических маркеров в клинической практике, что способствует экономии ресурсов системы здравоохранения.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению № 12/33 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, отражённому в протоколе № 12 от 2 февраля 2025 года по внедрению результатов научно-исследовательских работ:

первая научная новизна: впервые у ВИЧ-инфицированных пациентов в динамике более чем за 20 лет установлено, что в спектре вторичных и сопутствующих заболеваний преобладают патологии полости рта (81%) и хроническая диарея (44,3%), тогда как на момент смерти среди онкологических заболеваний чаще встречались опухоли, не являющиеся СПИД-индикаторными (72%), цирроз печени (16%), сердечно-сосудистые заболевания (49%) и анемия (45%, рекомендации по этим данным подтверждены заключением Экспертного совета при Научно-исследовательском институте вирусологии от 14 февраля 2024 года № н-р/35 и отражены в методических рекомендациях «Оценка коморбидных состояний и использование индекса коморбидности в прогнозировании исходов ВИЧ-инфекции». Указанные рекомендации внедрены в практику приказом Центра по борьбе со СПИД Республики Каракалпакстан от 3 апреля 2024 года № 91-Р и приказом Бухарского областного центра по борьбе со СПИД от 6 апреля 2024 года № 58 (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 2 февраля 2025 года, № 12/33). *Социальная эффективность:* результаты позволяют обеспечить раннее выявление пациентов с ВИЧ-инфекцией, повысить качество их ведения, своевременно диагностировать осложнения, улучшить прогноз и снизить риск смертности. *Экономическая*

эффективность: раннее выявление ВИЧ-инфицированных пациентов на стадиях заболевания позволяет сократить ежегодные расходы на одного больного на 5,5–7,5 млн сумов, что в расчёте на 10 пациентов составляет экономию 55–75 млн сумов.

вторая научная новизна: впервые доказано, что доля пациентов с ВИЧ-инфекцией в возрасте 50 лет и старше за более чем 20-летний период наблюдения возросла с 11% до 42,9% благодаря антиретровирусной терапии. Данные выводы подтверждены заключением Экспертного совета при Научно-исследовательском институте вирусологии от 14 февраля 2024 года № н-р/35 и отражены в методических рекомендациях «Оценка коморбидных состояний и использование индекса коморбидности в прогнозировании исходов ВИЧ-инфекции». Указанные рекомендации внедрены в практику приказом Центра по борьбе со СПИД Республики Каракалпакстан от 3 апреля 2024 года № 91-Р и приказом Бухарского областного центра по борьбе со СПИД от 6 апреля 2024 года № 58 (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 2 февраля 2025 года № 12/33). *Социальная эффективность:* тактика ведения ВИЧ-инфекции у пожилых пациентов с учётом возрастных особенностей способствует повышению качества медицинской помощи, улучшению социальной адаптации и качества жизни. *Экономическая эффективность:* позволяет снизить частоту и тяжесть возраст-ассоциированных осложнений, обеспечивая рациональное использование ресурсов здравоохранения.

третья научная новизна: впервые обосновано, что высокая коморбидность (индекс Чарлсона ≥ 5) у ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте до 40 лет выявляется в 59,3% случаев вследствие развития выраженного иммунодефицита. Соответствующие рекомендации отражены в национальных клинических протоколах по нозологии кандидоз у лиц, живущих с ВИЧ (приказ Министерства здравоохранения от 23 июня 2025 года № 180), а также в приказах по диагностике, лечению и профилактике оппортунистических и коинфекций (№ 402 от 29 ноября 2013 года и № 81 от 4 марта 2015 года). *Социальная эффективность:* на примере раннего выявления туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов показано, что это позволяет предотвратить переход заболевания в тяжёлые формы, снизить частоту осложнений и уменьшить риск распространения инфекции среди населения. *Экономическая эффективность:* при выявлении туберкулёза на ранних стадиях средние затраты на лечение составляют около 19 736 000 сумов на одного пациента, тогда как при поздней диагностике (тяжёлые, внелёгочные и генерализованные формы) они возрастают до 34 000 000 сумов. Раннее выявление и профилактика позволяют существенно сэкономить ресурсы здравоохранения и снизить затраты на лечение на 30–40%, одновременно предотвращая тяжёлые последствия заболевания.

четвёртая научная новизна: впервые обосновано, что исходный уровень CD4-клеток ≥ 124 кл/мкл, возраст пациента, наличие коморбидности и приверженность антиретровирусной терапии являются значимыми

факторами достижения уровня CD4 >500 кл./мкл у ВИЧ-инфицированных больных. Данный вывод подтверждён заключением Экспертного совета при Научно-исследовательском институте вирусологии от 14 февраля 2024 года № н-р/35 и отражён в методических рекомендациях «Использование спирулины (*Spirulina platensis*) для повышения эффективности антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции». Рекомендации внедрены в практику приказами центра по борьбе со СПИДом Республики Каракалпакстан от 3 апреля 2024 года № 91-Р и Бухарского областного центра по борьбе со СПИДом от 6 апреля 2024 года № 58 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 2 февраля 2025 года № 12/33). *Социальная эффективность*: внедрение системы иммунологического мониторинга и ранней коррекции позволяет ускорить иммунное восстановление, улучшить профилактику вторичных заболеваний, повысить качество жизни пациентов и увеличить показатели долгосрочной выживаемости. *Экономическая эффективность*: за счёт профилактики вторичных инфекций достигается снижение затрат на лечение.

пятая научная новизна: впервые доказано, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию, существуют корреляционные связи между индексом системного воспаления (SII) и нейтрофильно-лимфоцитарным индексом (NLR), ($r=0,828$; $p<0,001$), а также тромбоцитарно-лимфоцитарным индексом (PLR) ($r=0,636$; $p<0,001$), что обусловлено персистирующим воспалением. Данные результаты подтверждены заключением Экспертного совета при Научно-исследовательском институте вирусологии от 14 февраля 2024 года № н-р/35 и отражён в методических рекомендациях «Оценка коморбидных состояний и использование индекса коморбидности в прогнозировании исходов ВИЧ-инфекции». *Социальная эффективность*: простота и доступность расчёта показателей нейтрофильно-лимфоцитарного, тромбоцитарно-лимфоцитарного и индекса системного воспаления позволяют использовать их для раннего выявления осложнений, что способствует улучшению качества жизни пациентов и расширению охвата медицинской помощью. *Экономическая эффективность*: расчёт нейтрофильно-лимфоцитарного, тромбоцитарно-лимфоцитарного и индекса системного воспаления на основе обычного общего анализа крови значительно дешевле (3000–50 000 сумов) по сравнению с другими маркерами воспаления, что позволяет сократить расходы на скрининг и мониторинг ВИЧ-инфицированных пациентов в 3–4 раза.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были апробированы и обсуждены на 34 научно-практических конференциях, в том числе на 16 международных и 18 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 41 научных работ, из них 16 научных статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Высшей

аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, 8 в республиканских и 8 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 200 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении приведена информация об актуальности и необходимости исследования, цели и задачи исследования, описаны предмет и объекты исследования, показано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий в стране, изложены научная новизна и практическая значимость исследования, приведены сведения о внедрении в практику результатов исследований, информация об опубликованных работах и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Влияние ВИЧ инфекции на демографические показатели: глобальные и региональные аспекты»** представлен аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций по теме исследования. Представлена эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в мире и в Узбекистане, ее значение как хронического заболевания, иммунологический ответ на АРТ, хроническая иммунная активация и значение коморбидной патологии. Рассмотрены системные поражения, в том числе желудочно-кишечного тракта, нервной системы, сердечно-сосудистой системы, онкологические и другие коморбидные состояния, а также описаны передовые достижения и перспективные задачи в этой области.

Во второй главе **«Материал и методы исследования по комплексной оценке различных параметров и коморбидных состояний у пациентов на фоне антиретровирусной терапии»** представлены материал и методы исследования. Исследование охватило данные за 2000–2024 годы и проводилось на базе Республиканского и Ташкентского городского центров по борьбе со СПИДом, а также в специализированной инфекционной больнице Республиканского центра. В выборку включены 3741 пациент старше 18 лет, состоящий на диспансерном учёте, отобранные случайным образом независимо от длительности заболевания. Клинический диагноз устанавливался в соответствии с адаптированными клиническими протоколами ВОЗ, утверждёнными МЗ РУз (№480, №80, №81, №270 - 2018; №206- 2021; №270 - 2023).

Дизайн исследования - ретроспективно-проспективное наблюдение. В зависимости от задач применялись ретроспективно-проспективный анализ, сравнительное кросс-секционное и наблюдательное исследование, многофакторная регрессия и метод Каплана–Мейера и модель Кокса для анализа временных показателей.

Пациенты были распределены по возрастным группам с 10-летним интервалом согласно рекомендациям ВОЗ (2015): 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79 лет и ≥ 80 лет.

Диагностика ВИЧ включала эпидемиологический анамнез и выявление антител. Первичное определение осуществлялось методом ИФА с использованием тест-систем Genscreen Ultra HIVag/Ab, ДС-ИФА-анти-ВИЧ-Униф и ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН; подтверждение иммуноблотом (Inno-Lia HIV I/II Score, New Lav Blot I, МПБА-Блот-ВИЧ-1,2).

Клинический анализ крови включал определение показателей эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ. На основе общего анализа крови рассчитаны лейкоцитарные индексы.

Вирусологический мониторинг и оценка эффективности АРТ проводились методом ПЦР с количественным определением РНК ВИЧ с использованием лицензированных тест-систем: «АмплиСенс ВИЧ-Монитор-FRT», «ВИЧ-ген-количественный» (Россия), Artus HIV-1 RG RT-PCR Kit (Германия).

Иммунологический мониторинг осуществлялся методом проточной цитофлуориметрии на аппарате CyFlow®Counter. В зависимости от уровня CD4+ пациенты распределялись по группам: <50, 51–100, 101–199, 200–349, 350–499, >500 кл/мкл. Расширенный анализ иммунограммы проводился в Институте иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан в лаборатории цитокинов и включал определение количества CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD23+, индекс CD4/CD8, CD38+, CD95, иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Для оценки коморбидности применялся индекс Charlson (CCI) (Charlson et al., 1987). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.4.6.0 (Россия). Для количественных данных нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, при ненормальном распределении использовались медиана (Me), квартильный размах (Q1–Q3) и межквартильный интервал (IQR). Категориальные данные представлены в абсолютных числах и процентах. Для сравнения двух групп использовался U-критерий Манна–Уитни; при диагностической оценке - ROC-анализ и индекс Юдена; для анализа выживаемости - методы Каплана–Мейера и регрессия Кокса. Статистическая значимость принималась при $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Комплексная клиническая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов с анализом стадии заболевания, спектра клинических проявлений и структуры коморбидной патологии»** проведён комплексный клиничко-эпидемиологический анализ 1237 ВИЧ-инфицированных пациентов. Из них 779 находящиеся под диспансерным наблюдением принимающие АРТ люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ) и 458 умершие пациенты. В исследовании сравнительно анализировались стадии заболевания, структура и индекс

коморбидных состояний в зависимости от возраста и продолжительности жизни. На момент постановки диагноза большинство пациентов находились в трудоспособном возрасте (30–39 лет - 42,1 %, 40–49 лет - 28,8 %). За более чем 20 лет наблюдения доля пациентов старше 50 лет увеличилась с 11,1 % до 42,9 %. В 43 % случаев ВИЧ выявлялся по клиническим показаниям ($p < 0,001$), что указывает на позднюю диагностику. Из 779 пациентов только у 11 % инфекция была выявлена на ранней стадии, у остальных - на III (62 %) и IV (27 %) стадиях. Среди умерших 88,5 % находились на поздних стадиях. Медианный год постановки диагноза - 2010.

Коморбидная патология оценивалась по индексу Чарлсона. Из 779 ЛЖВ у 640 (83,2 %) выявлены сопутствующие заболевания, у 139 (17,7 %) - не выявлены. В группе умерших коморбидность составила 73,4 %. При этом у 80,3 % умерших и 90 % ЛЖВ индекс коморбидности превышал 5 баллов. Тяжёлая коморбидность зафиксирована у 59,3 % пациентов младше 40 лет, что свидетельствует о высокой нагрузке в данной возрастной группе и актуальности раннего скрининга.

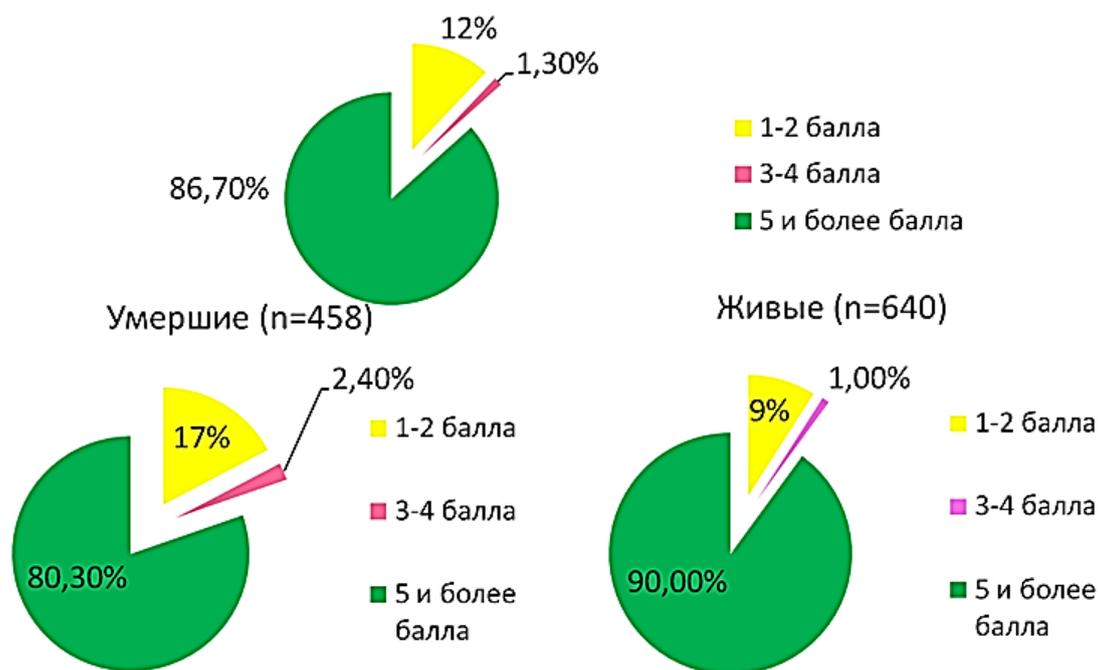


Рис.1. Результаты анализа индекса коморбидности у ВИЧ инфицированных пациентов с коморбидностью (n=976)

По результатам клинического анализа, у 81% ЛЖВ выявлены поражения полости рта: кандидоз - 63,4%, ангулярный хейлит - 23,4%, рецидивирующий язвенный стоматит - 7,3%, волосатая лейкоплакия языка - 2,1%. У 37% отмечена потеря массы тела более 10%, у 44,3% хроническая диарея, у 36,3% герпетическая инфекция, у 13% пневмоцистная пневмония, у 18,5% ВИЧ-энцефалопатия, у 19,7% туберкулёз, у 8% онкологические заболевания. В структуре сопутствующей патологии преобладали хронические вирусные гепатиты (23,3%), преимущественно гепатит С, а также патология мочеполовой системы (11,5%), ЖКТ (6,6%), нервно-психической сферы (2,2%), кожи (1,5%) и сердечно-сосудистой системы

(20%). Среди сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ВИЧ-инфекцией преобладали артериальная гипертония, дилатационная кардиомиопатия, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда и структурные изменения (гипертрофия левого желудочка, склероз аорты, систолическая и диастолическая дисфункция). В структуре причин смерти чаще всего встречались микобактериальные инфекции (21,1%), из них туберкулёз лёгких (86,4%), внелёгочный (9,7%) и генерализованный (3,9%). В остальных случаях выявлены ВИЧ-энцефалопатия (18,8%), бактериальные пневмонии (9%), пневмоцистная пневмония (4,6%) и другие тяжёлые оппортунистические инфекции. Анализ онкопатологии среди умерших пациентов показал преобладание неиндикаторных СПИД опухолей (72%), из них опухоли мозга 8%, рак лёгкого 10%, кишечника 7% и выявлены опухоли других локализаций. СПИД-ассоциированные опухоли составили 28%, из них саркома Капоши выявлена у 13%, лимфомы у 10%, рак шейки матки у 5%), что указывает на рост доли неиндикаторных злокачественных новообразований при ВИЧ-инфекции. Результаты анализа подтвердили широкую распространённость коморбидных состояний, оппортунистических и неиндикаторных СПИД злокачественных новообразований, что обосновывает необходимость комплексного и индивидуализированного подхода к ведению пациентов с акцентом на профилактику сопутствующей патологии.

В четвертой главе «**Комплексный анализ выживаемости и риска смерти у пациентов с ВИЧ-инфекцией**» проанализированы факторы, влияющие на выживаемость и риск смерти у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне длительного наблюдения. Для анализа выживаемости использовался метод Каплана-Майера, для оценки риска летального исхода модель пропорциональных рисков Кокса. На основе 458 летальных случаев оценены возраст и пол, клиническая стадия, индекс Чарлсона, приверженность к АРТ, На момент постановки диагноза медианный возраст пациентов составлял 37 лет (20–79), при смерти - 45 лет (22–89). Большинство (83,2%) находились в возрасте 19–49 лет. Среди умерших: 46,5% - в возрасте 40–49 лет, 23% - 50–59 лет, 8,5% - старше 60 лет. Медианная продолжительность жизни составила: при I стадии 9 лет, II - 8 лет, III 7 лет, IV- 1 год. В 12% случаев смерть наступила в первый год, у 9,6% - в первые 1–2 месяца, преимущественно на фоне поздней диагностики. После постановки диагноза 28,6% прожили 1–5 лет, 25,3% - 6–10 лет, 24,6% - 11–15 лет, и только 9,1% - более 15 лет. По результатам многофакторного регрессионного анализа, медианная выживаемость у женщин сохранялась на уровне 15–16 лет, у мужчин - 13–14 лет ($p < 0,05$). У мужчин чаще отмечались низкая приверженность к АРТ, вредные привычки, позднее обращение за медицинской помощью; с каждым годом жизни риск смерти возрастал на 3% ($HR=1,03$; $p < 0,001$).

Установлены достоверные различия выживаемости в зависимости от клинической стадии на момент постановки диагноза, так первые годы наивысшие показатели отмечались у пациентов с I–II стадиями (99,2% и

100,0%) по сравнению с III (93,8%; 95% доверительный интервал (ДИ): 89,0–96,5) и IV (92,6%; 95% ДИ: 84,3–96,6). Через 5 лет различия усиливались: 90,3% (I), 94,9% (II), 80,0% (III), 70,9% (IV). Через 20 лет кумулятивный риск смерти при IV стадии достигал 64,3% (95% ДИ: 44,7–83,4).

Приверженность к АРТ определена как ключевой прогностический фактор: 42,4% умерших полностью отказались от терапии, 11,6% прерывали лечение, лишь 43,7% соблюдали его постоянно. При сравнении относительного риска смерти (HR) по модели Кокса у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от получения АРТ выявлено, что у пациентов, не получавших АРТ, риск смерти составил HR=1,000, тогда как у пациентов, получавших терапию, этот показатель был значительно ниже HR=0,178. Данные результаты показывают, что прием АРТ снижает риск смерти более чем в 5 раз, даже с учётом возраста, стадии заболевания и индекса коморбидности. В течение первого года после постановки диагноза 73,2% умерших пациентов не получали АРТ.

У больных с высоким индексом Чарлсона (≥ 5 баллов) 20,4% случаев смерти наступили в первый год, при этом риск летального исхода возрастал экспоненциально: на каждый дополнительный балл риск увеличивался на 10,3%. В группе пациентов без коморбидной патологии (ИК=0) вероятность долгосрочной выживаемости (более 15 лет) составила 18,9%, тогда как в группе с ИК 1–5 такие случаи не отмечались.

Таким образом, впервые в Узбекистане проведён комплексный анализ выживаемости пациентов с ВИЧ, выявлены и подтверждены ключевые прогностические факторы. Полученные данные послужат основой для совершенствования клинических протоколов, индивидуального ведения пациентов и развития системы стратификации риска в национальной системе здравоохранения.

В пятой главе диссертации **«Динамика иммунологической и вирусологической эффективности антиретровирусной терапии у ВИЧ инфицированных пациентов на различных этапах лечения»** представлены данные о динамике иммунного статуса на фоне длительной АРТ (более 20 лет) с оценкой её эффективности в достижении иммунной компенсации. До начала терапии у 60,9% пациентов регистрировался уровень CD4<200 кл/мкл (в т.ч. CD4<50 - у 17,4%). Через год лечения доля с тяжёлым иммунодефицитом (CD4<50) снизилась до 5%, одновременно CD4>500 отмечен у 8,4% больных. Через 5 лет CD4>350 имели 40,1% пациентов (в т.ч. CD4>500 - 17,3%), через 13–20 лет - 40,9% и 17,4% соответственно. Число пациентов с CD4<200 уменьшилось с 60,9% до 25,6%, однако доля иммунологических неотвечиков (INR) сохранялась: 24,4% через 5 лет и 25,6% спустя 13–20 лет. Это подчёркивает необходимость внедрения индивидуализированных стратегий наблюдения и коррекции терапии, поскольку именно у этих пациентов отмечается наибольшее бремя оппортунистических и СПИД-ассоциированных осложнений (рис. 2).

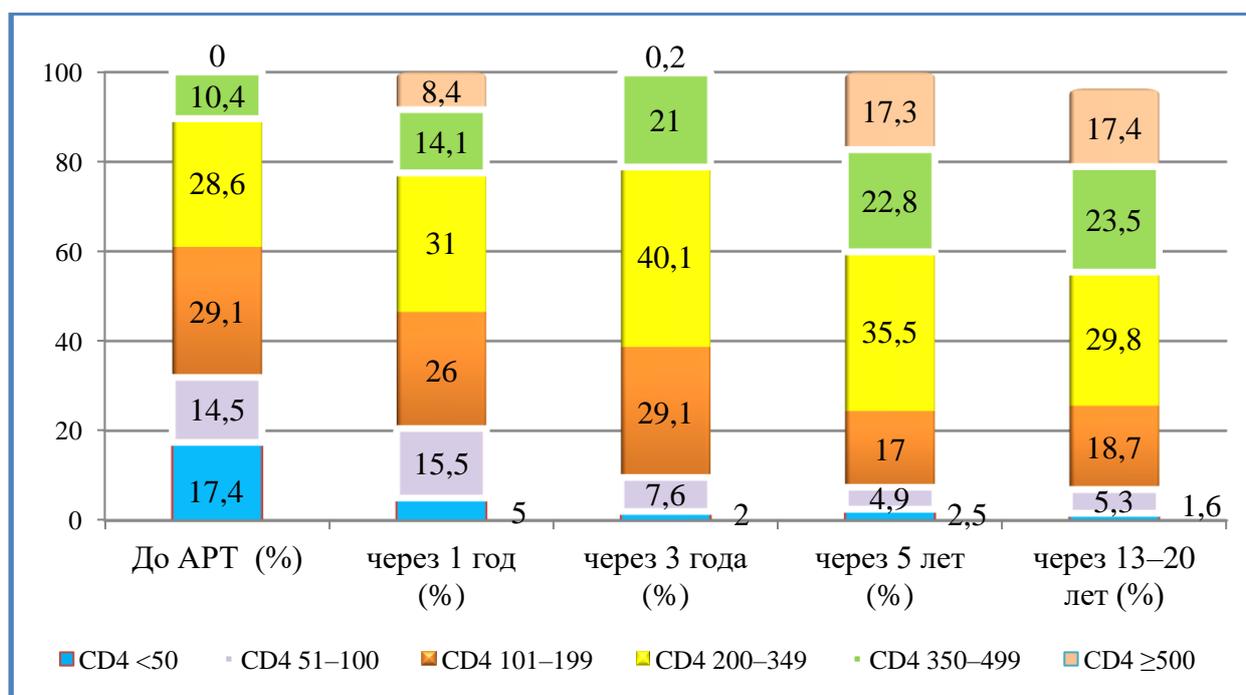


Рис.2. Результаты анализа по уровню CD4 лимфоцитов до начала и на этапах АРТ у ВИЧ инфицированных пациентов (% доля пациентов) (n=3282).

За последние 4 года (к 2025 г.), после внедрения ингибиторов интегразы, уровень CD4<350 кл/мкл выявлен у 27,3% пациентов, 351–499 - у 21,5%, >500 - у 51,4%.

Динамика CD4-лимфоцитов проанализирована через 1, 3, 5 лет и в отдалённый период (13–20 лет и более) в зависимости от исходных значений (<50, 51–100, 101–199, 200–349, 350–499 кл/мкл). Изучены различия в темпах и степени восстановления, а также рассчитан шанс достижения CD4>500 кл/мкл. Результаты динамики и прироста CD4 на разных этапах представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели CD4 лимфоцитов и динамика их абсолютного прироста у пациентов с ВИЧ инфекцией в процессе антиретровирусной терапии в различные периоды наблюдения

Исходный CD4	До АРТ	Через 1 год		Через 3 года		Через 5 лет		Через 13–20 лет	
		m	прирост	m	прирост	m	прирост	m	прирост
CD4 <50	0	118,0	8,0	202,0	152,0	257,0	207,0	308,0	58,0
CD4 51–100	5	151,5	6,5	218,0	143,0	282,7	207,0	308,0	58,0
CD4 101–199	50	222,0	9,0	293,0	143,0	311,0	160,1	319,5	69,5
CD4 200–349	75	335,5	0,5	394,0	119,0	415,5	140,50	350,0	75,0
CD4 350–499	75	463,5	8,5	445,0	70,52	495,0	128,0	379,0	4,0

Примечание: m - медиана количества CD4-клеток; прирост - единица абсолютного прироста, кл/мкл

В группе пациентов с CD4<50 кл/мкл медиана CD4 за 13–20 лет увеличилась с 50 до 308 кл/мкл (прирост 258), при уровне 51–100 - на 233

кл/мкл. При более высоких исходных значениях прирост был умеренным (75) или минимальным (4). Наибольший прирост CD4 наблюдался в первые 3-5 лет терапии, затем темпы восстановления снижались. К 13–20 годам показатели CD4 у пациентов с выраженной иммуносупрессией приблизились к уровням других групп. Для определения влияния исходного CD4 на отдалённый иммунный ответ проведен корреляционный анализ. Корреляционный анализ показал сильную связь между исходным и последующим уровнем CD4 в первые 2 года АРТ, умеренную - на 3–5 годах, и слабую - через 13–20 лет, что указывает на снижение влияния исходного иммунного статуса в отдалённой перспективе (рис. 3).

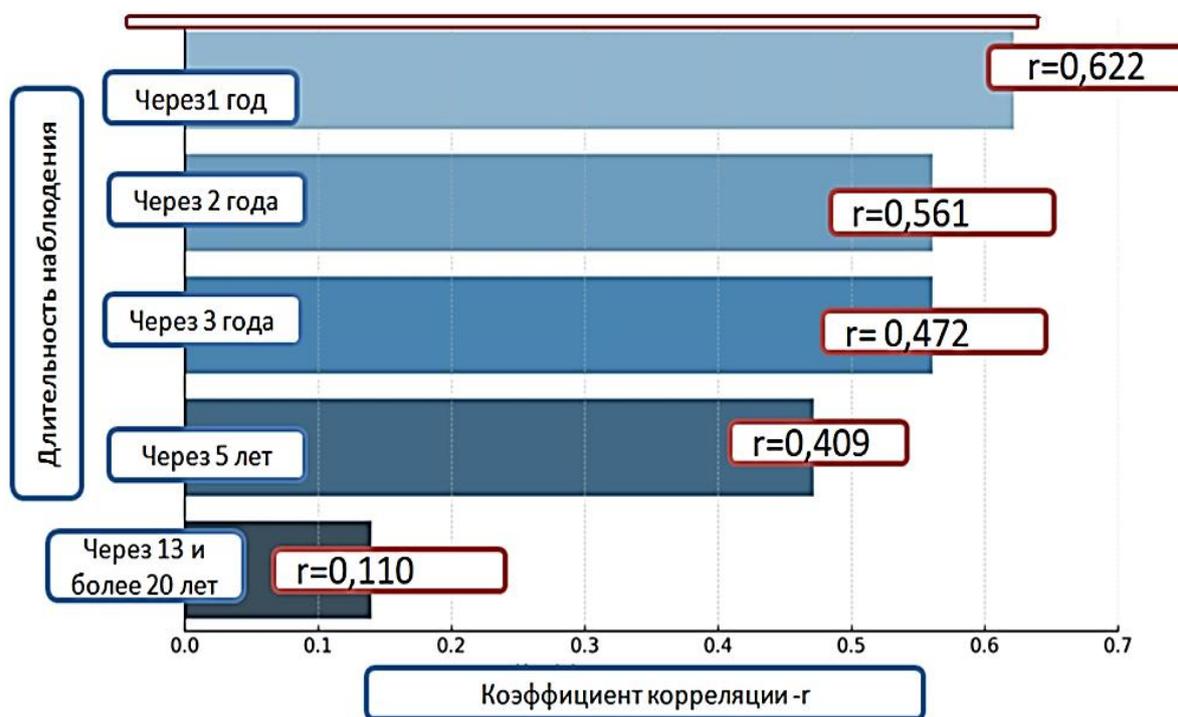


Рис.3. Анализ влияние исходного CD4 на отдалённый иммунный ответ у ВИЧ инфицированных пациентов (n=3282)

Примечание– различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Для определения пороговых значений исходного уровня CD4 лимфоцитов, прогнозирующих вероятность их восстановления до оптимальных показателей (>500 кл/мкл), был проведен ROC-анализ. По данным ROC-анализа, оптимальный порог исходного уровня CD4 лимфоцитов для достижения CD4>500 кл/мкл после начала АРТ составил 124 кл/мкл (чувствительность -68,4 %, специфичность - 41,2 %).

Для оценки вирусологической эффективности и токсичности схем АРТ проведён анализ по нуклеозидной основе (AZT+3TC, TDF+3TC, ABC+3TC) и третьему компоненту (ингибиторы интегразы (INSTI), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI) и ингибиторы протеазы (PI)). На старте чаще применялись (зидовудин+ламивудин) AZT+3TC (тенофовир+ламивудин) (65,6%) и TDF+3TC (34,2%), ABC+3TC

(абакавир+ламивудин) - лишь в 0,2%. Со временем доля TDF+3TC увеличивалась (до 94,1% при смене схемы и 81,1% спустя 20 лет), тогда как схемы с AZT и ABC снижались. Вирусологическая эффективность всех схем была сопоставимой (ВН < 500 копий/мл у 88,8–91,3% пациентов). Однако анемия чаще отмечалась при AZT+3TC (30%), сердечно-сосудистая патология - при ABC+3TC (20%). Наилучший профиль переносимости и эффективности отмечен у схем с TDF+3TC (рис. 4).

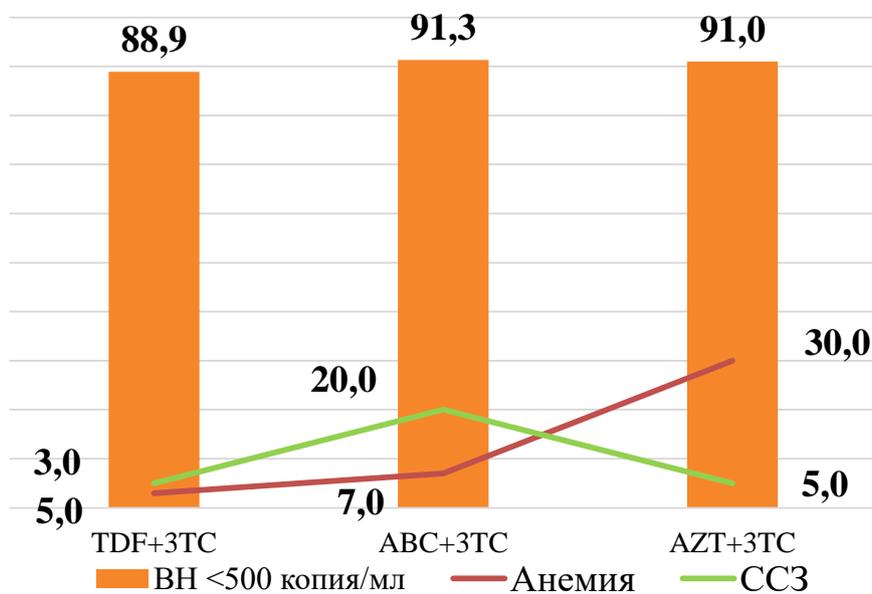


Рис.4.Вирусологическая эффективность и побочные эффекты по нуклеозидному компоненту (% пациентов в каждой группе)

Проведен анализ распределения пациентов по классу третьего компонента АРТ (n=3282) (Рис.5).

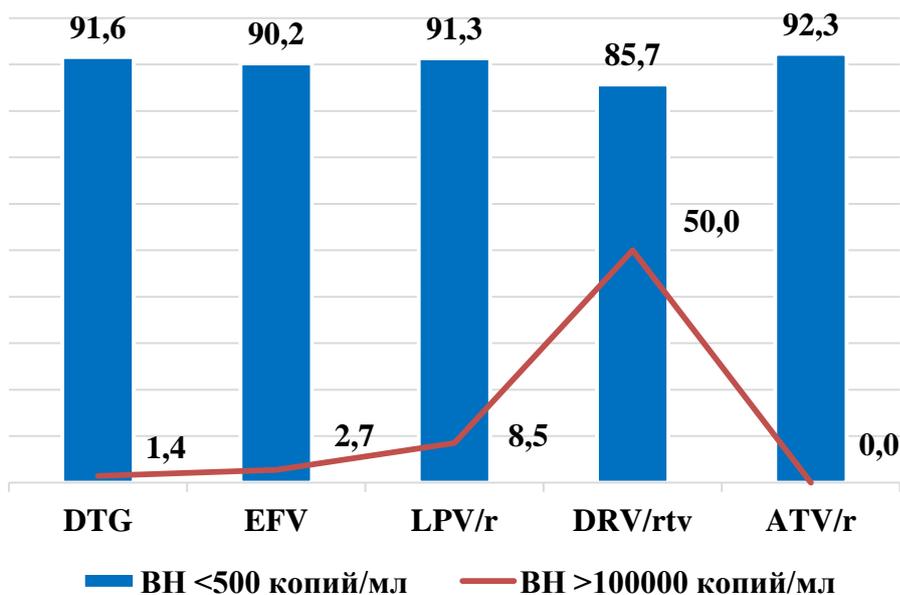


Рис.5.Вирусологическая эффективность по третьему препарату (% пациентов в каждой группе)

Результаты установили, что на старте терапии преобладали схемы с эфавирензом (EFV-55 %) и невирапином (NVP-30 %), относящимися к классу ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NNRTI.). При переходе на схемы второй линии в качестве третьего препарата у 95,5 % пациентов использовались ингибиторы протеазы (LPV/r), а при последующей замене - преимущественно долутегравир (85,7 %). В настоящее время 55,4 % пациентов получают ингибиторы интегразы, 36,3 % - ингибиторы протеазы, 9 % ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Высокая вирусологическая эффективность отмечена при применении эфавиренза (96,2 %) и долутегравира (91,6 %). Схемы с дарунавиром отличались большей вариабельностью результатов, что связано с назначением препарата пациентам с высокой вирусной нагрузкой после неудачи предыдущих схем. Общий уровень приверженности к терапии составил 83,7 %.

В шестой главе «**Анализ гематологических и иммунологических показателей у ВИЧ инфицированных пациентов» на фоне антиретровирусной терапии»** проведён системный анализ гематологических показателей у 995 ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением и получающих антиретровирусную терапию (АРТ). Наиболее многочисленную группу составили лица в возрасте 30–39 лет (36,4 %). Показано, что гематологические нарушения сохраняются у значительной части пациентов даже на фоне длительного приёма АРТ. Анемия выявлена у 40 % больных, причём в структуре анемий преобладал макроцитоз (37,9 %), а микроцитоз встречался у 7,5 %. Снижение гемоглобина чаще отмечалось у пациентов с низким уровнем CD4 лимфоцитов: 60 % с анемией имели CD4<350 кл/мкл. Эритропения диагностирована у 23,4 % пациентов, при этом 75 % из этой подгруппы имели CD4<350 кл/мкл. В разрезе стадий заболевания установлено, что частота тромбоцитопении была наибольшей на III стадии (45,2 %), с тенденцией к снижению на IV стадии (23,7 %). Лейкопения регистрировалась у 24,1 % больных, лимфопения у 10,5 %, нейтропения у 61,2 %. У большинства пациентов с лейкоцитарными нарушениями уровень CD4 также был ниже 350 кл/мкл.

В работе впервые у ВИЧ-инфицированных пациентов проведена оценка интегральных гематологических индексов: нейтрофильно-лимфоцитарного (NLR), моноцитарно-лимфоцитарного (MLR), системного воспалительного индекса (SII), тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (PLR). Медианное значение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (NLR) составило 1,57 (интерквартильный размах [IQR]:1,19–2,19), моноцитарно-лимфоцитарного индекса (MLR)-0,21 (IQR:0,15–0,28), индекса системного воспаления (SII)-392,5 (IQR:280,2–577,6), тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (PLR) -130,3 (IQR:101,5–166,2). Повышение NLR было выявлено у 28,5 % пациентов, MLR у 38 %, SII у 23 %, а снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) ассоциировалось с выраженной иммуносупрессией. Значения указанных индексов, превышающие верхнюю границу нормы, достоверно

чаще отмечались у пациентов с уровнем CD4<350 кл/мкл и в группе иммунологических не-ответчиков (INR), что отражает их склонность к системному воспалению и повышенному риску неблагоприятных исходов. Установлено наличие сильной корреляционной связи между NLR и SII по шкале Чеддока ($r=0,828$; $p<0,001$), а также умеренно сильной связи между SII и PLR ($r=0,636$; $p<0,001$). В ходе работы были изучены основные показатели иммунологической активации у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от проводимой терапии. Установлено, что до начала АРТ уровень экспрессии CD38 ($40,2\pm 1,67$) и CD95 ($36,1\pm 1,04$) был достоверно выше контрольных значений ($p<0,05$). На фоне АРТ отмечалось значительное снижение CD38 до $22,7\pm 0,88$ и CD95 до $26,2\pm 0,75$, однако у 23,3 % и 24,6 % пациентов соответственно эти показатели оставались выше референсных. Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) у пациентов без АРТ составлял $0,72\pm 0,02$, увеличивался до $1,12\pm 0,03$ после начала терапии, однако оставался ниже значений контрольной группы ($1,63\pm 0,03$; $p<0,001$), что отражает неполную нормализацию иммунологической активации даже при эффективной АРТ. Полученные данные обосновывают использование интегральных гематологических и иммунологических показателей для мониторинга ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне антиретровирусной терапии.

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему: «Комплексная оценка различных параметров и коморбидных состояний у ВИЧ инфицированных пациентов на фоне антиретровирусной терапии» представлены следующие выводы:

1. У людей, живущих с ВИЧ в структуре вторичных заболеваний преобладали патологии полости рта (81%), хроническая диарея (44,28%) и герпесвирусные инфекции (29,78%), среди сопутствующих заболеваний преобладали вирусные гепатиты (28,4%), патология желудочно-кишечного тракта (58%) и сердечно-сосудистые заболевания (до 20%), ВГС (21,3%). У умерших пациентов с ВИЧ значительно чаще встречались цирроз печени (16%), онкологические заболевания (13,3%), сердечно-сосудистая патология (49%) и анемия (45%).

2. При постановке диагноза среди онкологических заболеваний преобладали СПИД-индикаторные опухоли (в частности саркома Капоши - 85,7%), а к моменту смерти в 72 % случаев выявлялись неиндикаторные злокачественные новообразования, включая рак лёгкого (10%), печени (8%), мозга (8%) и поджелудочной железы (7%).

3. Коморбидные состояния выявлены у 82,3 % пациентов, тяжёлый индекс коморбидности (≥ 5 баллов) отмечался у 73,7%.

Наиболее высокие значения индекса регистрировались у пациентов старше 60 лет (85,3 %) и у 59,3 % лиц младше 40 лет.

4. По модели Кокса, отказ от АРТ, IV стадия заболевания, возраст и индекс коморбидности ≥ 5 ($HR > 2,5$) достоверно увеличивали риск смерти, регулярная АРТ снижала его более чем в 5 раз ($HR = 0,178$). Наиболее высокая смертность отмечалась в возрасте 40–49 лет (46,5 %), среди пациентов на 3–4 стадии ВИЧ (56 %). Среди проживших более 15 лет 54,8 % получали АРТ, 26 % - не получали.

5. До начала АРТ у 60,9 % пациентов отмечалась глубокая иммуносупрессия ($CD4 < 200$ кл/мкл). К 13–20 году наблюдения доля больных с $CD4 < 200$ кл/мкл снизилась до 25,6 %, а с $CD4 > 500$ кл/мкл увеличилась до 17,4 %. Через 20 лет у 57,6 % уровень $CD4$ оставался ниже 350 кл/мкл, а к началу 2025 года - у 27,3 % больных.

6. Влияние исходного уровня $CD4$ на отдалённый иммунный ответ наиболее выражено в первые годы терапии ($r = 0,622$ через 1 год; $r = 0,561$ - через 2 года), постепенно ослабевая к 5-му году ($r = 0,409$) и становясь минимальным спустя 13–20 лет наблюдения ($r = 0,110$).

7. Положительная динамика восстановления $CD4$ -лимфоцитов отмечалась во всех группах пациентов на длительной АРТ, включая больных с исходным уровнем $CD4 < 50$ кл/мкл, где их число увеличилось в среднем до 258,0 кл/мкл.

8. ROC-анализ показал, что прирост $CD4 \geq 124$ кл/мкл является оптимальным порогом для достижения $CD4 > 500$ кл/мкл и высокого шанса иммунного восстановления после начала АРТ.

9. АРТ не всегда приводит к полному иммунному восстановлению: у части пациентов сохраняются повышенные у 23,3 % $CD38$ и у 24,6 % $CD95$, а также низкий ИРИ у 62%, что свидетельствует о неполной нормализации иммунного статуса.

10. Максимальная вирусологическая эффективность отмечена на схемах с DTG (подавление ВН < 500 копий/мл у $> 93\%$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY,
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC–PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND
PARASITIC DISEASES**

**CENTER FOR THE DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL
QUALIFICATIONS OF MEDICAL WORKERS**

URUNOVA DILBAR MAXMUDOVNA

**COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF VARIOUS PARAMETERS AND
COMORBID CONDITIONS IN HIV INFECTION UNDER
ANTIRETROVIRAL THERAPY**

**14.00.10 – Infectious Diseases
14.00.36-Allergology and Immunology**

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF THE DOCTOR
OF SCIENCES (DSc) IN MEDICAL SCIENCES**

Tashkent–2025

The topic of the Doctor of Medical Sciences (DSc) dissertation has been registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under registration number V2021.1.DSc/Tib512.

The doctoral dissertation was carried out at the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian) and the summary (in English) is posted on the TMA website (www.tma.uz) and on the information and educational portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Scientific consultant:

Akhmedzhanova Zulfiya Ismailovna
Doctor of Medical Sciences

Yuldashev Kakhramon Khaldarovich
Doctor of Medical Sciences

Bayzhanov Allabergan Kadirovich
Doctor of Medical Sciences

Official opponents:

Urazmetova Maisa Dmitrievna
Doctor of Medical Sciences

Yarmukhamedova Nargiza Anvarovna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Lead organization:

Semey Medical University (Republic of Kazakhstan)

The defense of the dissertation will take place on « _____ » _____ 2025 at _____ at the meeting of the ad hoc Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy, the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases (Address: 100151, Tashkent, Uchtepa District, Zakovat Street, Building 2A. Tel.: (+99871) 243-36-05; e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation is available for review at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). Address: 100109, Tashkent, Almazar District, Farobiy Street, Building 2. Tel./Fax: (+99878) 150-78-25.

The abstract of the dissertation sent out on « _____ » _____ 2025 y.
(Mailing report No. _____ on « _____ » _____ 2025 y).

L. N. Tuychiev

Chairman of the One-Time Scientific Council
for the Award of Scientific Degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

N. U. Tadjieva

Scientific Secretary of the One-Time Scientific
Council for the Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

B. M. Tadjiev

Chairman of the Academic Seminar under the
One-Time Scientific Council for the Award of
Scientific Degrees, Doctor of Medical
Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

The aim of the research work.

The purpose of this research was to conduct a comprehensive assessment of various parameters and comorbid conditions in HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy. The study aimed to determine the long-term dynamics of comprehensive clinical characteristics of HIV-infected patients according to the stages of the disease, the structure, and prevalence of comorbid conditions; to identify survival indicators and justify the risk of mortality among HIV-infected patients depending on various contributing factors; to assess the dynamics of immunological response and virological efficacy at different stages of antiretroviral therapy; to substantiate changes in laboratory indicators observed in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy; to develop recommendations for optimizing the diagnosis, monitoring, and clinical management of HIV infection.

Research objectives:

to determine the long-term dynamics of the comprehensive clinical characteristics of HIV-infected patients according to disease stages, the structure, and prevalence of comorbid conditions;

to identify survival rates and substantiate mortality risks among HIV-infected patients depending on various factors;

to assess the dynamics of immunological response and virological effectiveness at different stages of antiretroviral therapy;

to substantiate changes in laboratory parameters in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy;

to develop recommendations for optimizing diagnosis, monitoring, and management of patients with HIV infection.

Scientific novelty of the research:

for the first time, in HIV-infected patients observed over more than 20 years, it was established that among secondary and comorbid diseases, oral cavity pathologies (81%) and chronic diarrhea (44.3%) predominated, whereas at the time of death, non-AIDS-defining malignancies (72%), liver cirrhosis (16%), cardiovascular diseases (49%), and anemia (45%) prevailed to a statistically significant degree ($p < 0.05$);

for the first time, it was demonstrated that the proportion of HIV-infected patients aged 50 years and older increased from 11% to 42.9% over more than 20 years of follow-up, due to the introduction of antiretroviral therapy;

for the first time, it was proven that comorbidity (Charlson Comorbidity Index ≥ 5) was observed in 59.3% of HIV-infected patients under the age of 40, primarily as a result of developing immunodeficiency;

for the first time, it was substantiated that baseline CD4 cell count ≥ 124 cells/ μL , along with factors such as age, comorbidity, and adherence to antiretroviral therapy, were significant determinants for achieving CD4 > 500 cells/ μL in HIV-infected patients;

for the first time, it was demonstrated that in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy, persistent inflammation underlies the significant correlations between the systemic inflammation index and the neutrophil-to-lymphocyte ratio ($r=0.828$, $p<0.001$), as well as the platelet-to-lymphocyte ratio ($r=0.636$, $p<0.001$).

Practical implementation of research results.

According to Resolution No. 12/33 of February 2, 2025, of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on the implementation of research results into practice:

first scientific novelty: for the first time, it was established that in HIV-infected patients over more than 20 years of follow-up, the spectrum of secondary and concomitant diseases was dominated by oral cavity pathologies (81%) and chronic diarrhea (44.3%), while at the time of death, non-AIDS-indicator malignancies (72%), liver cirrhosis (16%), cardiovascular diseases (49%), and anemia (45%) were significantly prevalent ($p<0.05$). These findings were confirmed by the conclusion of the Expert Council under the Research Institute of Virology dated February 14, 2024, No. n-r/35, and were reflected in the methodological recommendations “Assessment of comorbid conditions and the use of the comorbidity index in predicting outcomes of HIV infection.” These recommendations were implemented in practice by orders of the Republican AIDS Center of Karakalpakstan (April 3, 2024, No. 91-R) and the Bukhara Regional AIDS Center (April 6, 2024, No. 58) (Scientific and Technical Council of the Ministry of Health, Resolution No. 12/33, February 2, 2025).*Social effectiveness:* the results allow earlier detection of HIV-infected patients, improvement in patient management, timely identification of complications, better prognosis, and reduced mortality risk.*Economic effectiveness:* early diagnosis of HIV infection reduces annual costs per patient by 5.5–7.5 million soums, which, for 10 patients, provides savings of up to 55–75 million soums.

second scientific novelty: For the first time, it was proven that the proportion of HIV-infected patients aged 50 years and older increased from 11% to 42.9% over more than 20 years of observation, because of antiretroviral therapy. This conclusion was confirmed by the Expert Council under the Research Institute of Virology dated February 14, 2024, No. n-r/35, and reflected in the methodological recommendations “Assessment of comorbid conditions and the use of the comorbidity index in predicting outcomes of HIV infection.” The recommendations were implemented by orders of the Republican AIDS Center of Karakalpakstan (April 3, 2024, No. 91-R) and the Bukhara Regional AIDS Center (April 6, 2024, No. 58) (Scientific and Technical Council of the Ministry of Health, Resolution No. 12/33, February 2, 2025).*Social effectiveness:* consideration of age-related characteristics in elderly HIV patients improves the quality of medical care, enhances social adaptation, and increases quality of life.*Economic effectiveness:* reducing the frequency and severity of age-associated complications ensures rational use of healthcare resources and lowers treatment costs for this category of patients.

third scientific novelty: for the first time, it was shown that high comorbidity (Charlson index ≥ 5) was observed in 59.3% of HIV-infected patients under 40 years of age due to the development of immunodeficiency. These findings were reflected in the national clinical protocols for candidiasis in people living with HIV (Order of the Ministry of Health of June 23, 2025, No. 180), as well as in orders on the diagnosis, treatment, and prevention of opportunistic and co-infections (Order No. 402 of November 29, 2013, and Order No. 81 of March 4, 2015). *Social effectiveness:* demonstrated by the example of early detection of tuberculosis in HIV-infected patients, which prevents the progression of the disease into severe forms, reduces complications, and lowers the risk of transmission in the population. *Economic effectiveness:* at early stages, average treatment costs for tuberculosis amount to 19,736,000 soums per patient, while late diagnosis (severe, extrapulmonary, and disseminated forms) raises costs up to 34,000,000 soums. Thus, early detection and prevention reduce treatment costs by 30–40% and prevent severe outcomes.

fourth scientific novelty: for the first time, it was substantiated that an initial CD4 cell count ≥ 124 cells/ μl , patient age, comorbidity, and adherence to antiretroviral therapy are significant factors in achieving CD4 > 500 cells/ μl in HIV-infected patients. This conclusion was confirmed by the Expert Council under the Research Institute of Virology dated February 14, 2024, No. n-r/35, and reflected in the methodological recommendations “Use of Spirulina (*Spirulina platensis*) to increase the effectiveness of antiretroviral therapy in HIV infection.” The recommendations were implemented by orders of the Republican AIDS Center of Karakalpakstan (April 3, 2024, No. 91-R) and the Bukhara Regional AIDS Center (April 6, 2024, No. 58) (Scientific and Technical Council of the Ministry of Health, Resolution No. 12/33, February 2, 2025). *Social effectiveness:* the introduction of immunological monitoring and early correction accelerates immune recovery, improves prevention of secondary diseases, and increases both quality of life and long-term survival in patients. *Economic effectiveness:* achieved by reducing treatment costs through prevention of secondary infections.

fifth scientific novelty: for the first time, it was proven that in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy, there are correlations between the systemic inflammation index and the neutrophil-to-lymphocyte ratio ($r=0.828$; $p<0.001$), as well as the platelet-to-lymphocyte ratio ($r=0.636$; $p<0.001$), attributable to persistent inflammation. This conclusion was confirmed by the Expert Council under the Research Institute of Virology dated February 14, 2024, No. n-r/35, and reflected in the methodological recommendations “Assessment of comorbid conditions and the use of the comorbidity index in predicting outcomes of HIV infection.” The recommendations were implemented in practice by orders of the Republican AIDS Center of Karakalpakstan (April 3, 2024, No. 91-R) and the Bukhara Regional AIDS Center (April 6, 2024, No. 58) (Scientific and Technical Council of the Ministry of Health, Resolution No. 12/33, February 2, 2025). *Social effectiveness:* the simplicity and affordability of NLR, PLR, and SII make it possible to use them for early detection of complications, improvement of

patient quality of life, and broader coverage of medical care. *Economic effectiveness*: calculation of NLR, PLR, and SII using routine complete blood count is significantly cheaper (3000–50,000 soums) compared to other inflammatory markers, reducing screening and monitoring costs in HIV-infected patients by 3–4 times.

Structure and Volume of the Dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, findings and practical recommendations, and a list of references. The total volume of the dissertation is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I parts)

1. Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М., Исаева Г.Н., Ишмакова Р.Р., Мирахмедова Н.Н., Аскарлова Л.И., Сафиуллин А.И. Распространенность и частота сопутствующих и оппортунистических заболеваний на разных стадиях ВИЧ-инфекции // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2015. – № 4. – С. 160–168. (14.00.00; №3)

2. Ахмеджанова З.И., Данилова Е.А., Урунова Д.М. Нарушение концентрации некоторых макроэлементов при ВИЧ-инфекции // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. – № 6. – С. 13–17. (14.00.00; № 15)

3. Урунова Д.М., Гиясова Г.М. ОИВ-инфекцияси ва юрак-кон томир системаси касалликлари // Журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология». – Ташкент, 2018. – № 6. – С. 81–84. (14.00.00; № 15).

4. Урунова Д.М. Показатели гемограммы у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2019. – № 2. – С. 124–127. (14.00.00; №3)

5. Хасанова Г.М., Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Гиясова Г.М., Черникова А.А., Хасанова А.Н. Поражение желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции // Тихоокеанский медицинский журнал. – Владивосток, 2019. – № 3 (77). – С. 24–28. URL: <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/320>

6. Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М., Кдырбаева Ф.Р. Долгосрочный мониторинг анализа крови у ВИЧ-инфицированных пациентов // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2020. – № 2. – С. 28–31. (14.00.00; №3)

7. Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М., Каримов Д.А. Проблема побочных эффектов антиретровирусных препаратов при ВИЧ-инфекции // Общество инновации. – Ташкент, 2020. – Том 1 (№1/S). – С. 604–617. URL: https://www.researchgate.net/publication/348635766_Problema_pobocznyh_effekto_v_antiretrovirusnyh_preparatov_pri_VIC-infekcii

8. Matnazarova G.S., Urunova D.M., Kadirbergenova S.Zh., Bryantseva E.V. Herpesvirus infections in HIV-infected patients in the Republic of Karakalpakstan // Central Asian Journal of Medicine. – Tashkent, 2021. – № 4. – P. 154–159.

9. Matnazarova G. S., Urunova D. M., Kadirbergenova S.Zh., Akhmedzhanova Z. I., Adilbaeva G. M. Herpesviral infections in HIV-infected patients (Overview) // JournalNX. – 2021. – P. 619–629. URL: <https://www.neliti.com/media/publications/347638-herpesviral-infections-in-hiv-infected-p-185be9bb.pdf>

10. Urunova D.M., Akhmedzhanova Z.I., Karimov D.A., Kdirbayeva F.R. Analysis of immunological and virological response in HIV-positive patients

depending on the time of detection of HIV-infection // Глобус. – 2021. – № 1 (58).P.13-16

11. Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М., Залялиева М.В. Клиническое наблюдение ВИЧ-инфицированного пациента, гетерозиготного по мутантному аллелю хемокинового рецептора CCR5 del 32 // Журнал инфектологии. – Санкт-Петербург, 2021. – Т. 13, № 2. – С. 159–162. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-159-162

12. Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И. Оценка индекса коморбидности у ВИЧ-инфицированных пациентов до начала АРТ // Журнал инфектологии. – Санкт-Петербург, 2022. – Т. 14, № 4. – С. 94–101. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-4-94-101

13. Urunova D., Yuldashev K., Ahmedjanova Z., Sharapov B., Nosirova N., Baratova V. OIV infeksiyasida komorbidlik indeksining tahlili // O‘zbekiston Respublikasi Sanitariya-epidemiologiya va jamoat salomatligi xizmati jurnali. – Toshkent, 2022. – № 4. – В. 111–116. URL: <https://sanepid.uz/2022-yil-4-son>

14. Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Ахмедова Х.Ю., Файзуллаева Д.Б. Исследование применения водорослей спирулина (*Spirulina platensis*) в повышении эффективности АРТ при ВИЧ-инфекции // Тиббиётда янги кун. – Бухара, 2023. – № 9 (59). – С. 451–455.

15. Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Ахмеджанов Р.И. Анализ выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от различных факторов // Журнал инфектологии. – Санкт-Петербург, 2024. – Т. 16, № 4. – С. 40–48. DOI: 10.22625/2072-6732-2024-16-4-40-48.

16. Akhmedjanova Z.I., Urunova D.M., Akhmedzhanov R.I. Correction of the condition in HIV-infected patients with Spirulina // Russian Journal of Immunology. – Санкт-Петербург, 2025. – Vol. 28, № 2. – P. 295–298. DOI: 10.46235/1028-7221-17042-COT

II бўлим (II часть; II part)

17. Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М. Необходимость коррекции эмоциональной дезадаптации у ВИЧ-инфицированных пациентов // Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии». – Шымкент, 2018. – № 1–2 (82). – С. 31–33. URL: <https://articlekz.com/article/37469>

18. Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М., Данилова Е.А. Что помогает инфекции // VI Международная конференция по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии. - Москва, 2018.- С. 27.

19. Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И. Изучение особенностей психологического состояния ВИЧ-инфицированных пациентов // Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии: сборник научных статей участников Международной научно-практической конференции. – Уфа, 2018. – Т. 2. – С. 284–290.

20. Хасанов Д.Н., Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М., Каримов Д.А., Хасанова А.Н., Гатиятуллина Г.Т., Хасанова Г.М. Побочные эффекты

антиретровирусной терапии в зависимости от схемы лечения больных ВИЧ-инфекцией // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 5 (89). – С. 47–51. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pobochnye-effekty-antiretrovirusnoy-terapii-v-zavisimosti-ot-shemy-lecheniya-bolnyh-vich-infektsiy/viewer>

21. Кадирбергенова С.Ж., Урунова Д.М., Матназарова Г.С., Брянцева Е.В. Герпесвирусные инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов в Республике Каракалпакстан // Сборник научных трудов международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования», приуроченной к 75-летию декана медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета им. первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, профессора А.Г. Зарифьяна. - Бишкек, 2021. - С. 320.

22. Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М., Масалиева Д.И., Юлдашев К.Х. Анализ заболеваний сердечно-сосудистой системы при ВИЧ-инфекции // Кардиологический вестник. Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2022» и 62-я сессия ФГБУ "НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова" Минздрава России, 7–9 июня 2022 года. – Москва, 2022. - Т. 17, спецвыпуск. - С. 114.

23. Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Ахмедова Х.Ю., Залялиева М.В. Динамика некоторых иммунологических показателей // Журнал инфектологии. Материалы XIV Всероссийского ежегодного конгресса "Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика". Приложение 1. - Санкт-Петербург, 2023. - Т. 15, № 4. - С. 104.

24. Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Юлдашев К.Х. Динамика СД4 лимфоцитов при ВИЧ-инфекции в течение 20 лет // Журнал инфектологии. Материалы X юбилейного конгресса Евро-Азиатского сообщества по инфекционным болезням. Приложение 2. - Санкт-Петербург, 2024. - Т. 16, № 2. - С. 125.

25. Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М., Каримов Д.А. Исследование цитокинов IL-4, IL-18, TNF- α и INF- γ у ВИЧ-инфицированных детей // Журнал инфектологии. Приложение 1. Материалы Второго Гомельского международного конгресса «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология». - 2024. - Т. 16, № 3. - С. 18.

26. Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Ахмеджанов Р.И. Предикторы выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов // Журнал инфектологии. Приложение 1. Материалы Второго Гомельского международного конгресса «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология». - 2024.- Т. 16, № 3. - С. 173.

27. Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Юлдашев К.Х., Уббиниязова К.Т. Гендерные различия в долгосрочной выживаемости пациентов с ВИЧ инфекцией // Журнал инфектологии. Приложение 1. Материалы XI Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, посвященный 80-й

годовщине Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. - Санкт-Петербург, 2025. - Т. 17, № 2. - С. 106.

28. Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Юлдашев К.Х. Особенности восстановления CD4 лимфоцитов при ВИЧ-инфекции в зависимости от исходного иммунного статуса // Сборник материалов конференции «Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд». - Санкт-Петербург, 2025. - С. 390.

29. Нигматова Л.М., Исмаилова Ш., Мустафаева Д.А., Урунова Д.М. Полимеразная цепная реакция как критерий ранней диагностики ВИЧ-инфекции // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2014. - № 2. - Т. 2. - С. 77.

30. Ахмеджанова З.И., Бегишева Р.Р., Сафиуллин А.И., Исаева Г.Н., Урунова Д.М. Взаимосвязь психологических нарушений и состояния ВИЧ-инфицированного пациента // Сборник научных трудов. Научно-практическая конференция с участием международных специалистов «Современные методы диагностики, профилактики и лечения ВИЧ-инфекции». - Андижан, 2018. - С. 62–63.

31. Урунова Д.М., Папина Е.С., Гиясова Г.М. Влияние АРТ-терапии на психоэмоциональное состояние детей с ВИЧ-инфекцией // Сборник научных трудов. Научно-практическая конференция с участием международных специалистов «Современные методы диагностики, профилактики и лечения ВИЧ-инфекции». - Андижан, 2018. - С. 135–136.

32. Урунова Д.М., Матназарова Г.С., Кадирбергенова С.Ж., Баходирова С.Б., Зиятова Ш.И. Заболевания, вызванные вирусом простого герпеса у ВИЧ-инфицированных пациентов в Республике Каракалпакстан // Сборник материалов Республиканской научно-практической онлайн-конференции «Актуальные проблемы современной медицины в условиях эпидемии». - Термез, 2021. - С. 429.

33. Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Исмаилова А.А. Циркулирующие иммунные комплексы у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне антиретровирусной терапии // Журнал теоретической и клинической медицины. Материалы международной научно-практической конференции, посвящённой 35-летию Института иммунологии и геномики человека АНРУз. - 2021. № 4. - С. 160.

34. Уббиниязова К.Т., Урунова Д.М., Шарапов Б.Б., Ниязова Г.Т. Клиническая характеристика пациентов на разных стадиях ВИЧ-инфекции // Сборник тезисов Национального Конгресса по инфекционным заболеваниям. - Ташкент, 2022. - С. 69.

35. Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Ахмеджанов Р.И. Выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от различных факторов // Журнал Теоретическая и клиническая медицина. - Ташкент, 2024. - № 2. - С. 131.

36. Ахмеджанова З.И., Ахмеджанов Р.И., Урунова Д.М., Каримов Д.А. Изучение макроэлементного баланса в волосах у взрослых и детей при ВИЧ-

инфекции // Журнал Теоретическая и клиническая медицина. - Ташкент, 2024. - № 2. - С. 118.

37. Урунова Д.М., Раупов Б.Д., Каримов Д.Х. Актуальность изучения хронического гепатита С среди ВИЧ-инфицированных пациентов // O‘zbekiston Respublikasi Sanitariya-epidemiologiya va jamoat salomatligi xizmati jurnali. - Maxsus son (посвящено научно-практической конференции на тему «Цифровизация системы по борьбе со СПИД: инновации, актуальные проблемы и практические решения»). - Ташкент, 2024. - С. 190.

38. Сайдалиев С.С., Гиясова Г.М., Мустафаева Д.А., Урунова Д.М., Носирова Х.П., Атаходжаева Х.А. Руководство по лечению ВИЧ-инфекции: учебно-методическое пособие для инфекционистов, врачей общей практики, онкологов, кардиологов, эпидемиологов, студентов медицинских вузов. - Ташкент, 2014. - 312 с.

39. Saydaliev S.S., Giyasova G.M., Mustafaeva D.A., Urunova D.M., Nosirova X.P., Ataxodjaeva X.A. OIV infeksiyasini davolash bo‘yicha o‘quv qo‘llanma: o‘quv-uslubiy qo‘llanma infeksiyachilar, umumiy amaliyot vrachlari, onkologlar, kardiologlar, epidemiologlar, tibbiyot OTM talabalari uchun. - Toshkent, 2015. - 298 b.

40. Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Залялиева М.В., Ахмедова Х.Ю., Искандарова Г.Т. Применение водорослей спирулина (*Spirulina platensis*) в повышении эффективности АРТ ВИЧ-инфекции // Методические рекомендации. - Ташкент, 2024. - 30 с.

41. Урунова Д.М., Ахмедова Х.Ю., Ахмеджанова З.И., Юлдашев К.Х., Таджиев Б.М., Шарапов Б.Б. Оценка коморбидных состояний и применение индекса коморбидности для прогнозирования исходов при ВИЧ инфекции // Методические рекомендации. - Ташкент, 2024.- 16 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 29/25.

Гувоҳнома № 851684.

«Тирографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.