

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**  
**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ХУДАЙКУЛОВА ГУЛНАРА КАРИМОВНА**

**ПЕРИНАТАЛ ОИВ-ИНФЕКЦИЯ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА**  
**ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2017**

**Докторлик (Doctor of Science) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской (Doctor of Science) диссертации**

**Content of the Doctoral (DSc) abstract of dissertation**

**Худайкулова Гулнара Каримовна**

Перинатал ОИВ-инфекция..... 3

**Худайкулова Гульнара Каримовна**

Перинатальная ВИЧ-инфекция..... 29

**Khudaykulova Gulnara Karimovna**

Perinatal HIV-infection..... 53

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works..... 57

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**  
**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ХУДАЙКУЛОВА ГУЛНАРА КАРИМОВНА**

**ПЕРИНАТАЛ ОИВ-ИНФЕКЦИЯ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА**  
**ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2017**

**Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №B2017.1.DSc/Tib8 рақами билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус) веб-саҳифаси [www.tma.uz](http://www.tma.uz) ҳамда «Ziyonet» ахборот-таълим портали [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Тўйчиев Лазиз Надирович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:**

**Мусабаев Эркин Исакович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Атабеков Нурмат Сатиниязович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Шамансурова Элмира Аманнулаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Академик И.П. Павлов номидаги Биринчи Санкт-Петербург Давлат Тиббиёт университети (Россия Федерацияси)**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли илмий кенгашнинг 2017 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: +99871-150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru))

Докторлик (DSc) диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2017 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.  
(2017 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А. Г. Гадаев**

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

**Б. Х. Шагазатова**

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

**Т. А. Даминов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги  
илмий семинар раиси ўринбосари, тиббиёт  
фанлари доктори, профессор, ЎзРФА академиги

## КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Жаҳонда ОИВ (одам иммунтанқислиги вируси) аҳолининг турли қатламлари орасида учрайдиган энг асосий муаммолардан бири ҳисобланиб келмоқда. БМТнинг ОИВ/ОИТС бўйича UNAIDS бирлашган дастурининг маълумотларига кўра, жаҳонда ОИВ-инфекциянинг 78 миллион ҳолатлари, 2016 йилда ОИВ билан зарарланган 36,7 млн одам аниқланган, улардан 1,8 млн – 15 ёшгача<sup>1</sup> бўлган болалар ҳисобланади.

Мамлакатимизда мустақилликнинг дастлабки кунлариданок оналар ва болаларга кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини яхшилаш, Ўзбекистон Республикасида ОИВ билан зарарланишнинг янги ҳолатларини аниқлаш бўйича мақсадли клиник-ташқилий тадбирларни амалга ошириш, ОИВ-инфекциянинг онадан болага ўтишини олдини олиш дастурини–самарали амалга оширилиши натижасида болаларда ОИВ билан зарарланиш даражаси 2 %гача<sup>2</sup>, болалар ўлими эса 3,1 мартага камайди.

Жаҳонда ОИВ-инфекцияси билан зарарланган болаларга кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини оширишга қаратилган тадбирларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда, бу борада, ОИВ перинатал йўл билан юқишининг асосий хавфли омилларини аниқлаш ва уларни олдини олиш ва бартараф этишининг самарадор усулларини ишлаб чиқиш; чақолоқлик даврида ОИВ билан зарарланишнинг илк ташхислаш алгоритмининг такомиллаштириш; ОИВ билан болаларни турли йўллар билан зарарланишини вирусологик, клиник ва иммунологик кўрсаткичларнинг ўзига хос қонуний хусусиятларини аниқлаш; ОИВ-инфекциясини перинатал йўл билан юқишини ретровирусга қарши (РВҚ) дори воситаларни турли комбинацияларни ОИВга сезгирлигини ўрганиш; юқиш йўлларни инобатга олган ҳолда болаларла ретровирусга қарши даволашнинг (РВҚД) тактикасини оптималлаштириш; онадан болага ОИВ-инфекцияни ўтишини олдини олиш дастурини (ОБООД) такомиллаштириш; ОИВ инфекциясини болалар орасида нозокомиал ўчоқлардан авж олишини олдини олиш ва тўхтатиш; перинатал йўл билан ОИВ юқтирган беморларда ретровирусга қарши даволаш ва реабилитацион чора-тадбирларни замонавий ишончли тизимини ишлаб чиқиш ва соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ этиш кабилар алоҳида ахамият касб этади.

Ўзбекистон Республикасининг ЎРҚ-353 сонли «Одамнинг иммунитет танқислиги вируси келтириб чиқарадиган касаллик ОИВ инфекцияси тарқалишига нисбатан курашиш тўғрисида»ги Қонуни, Вазирлар маҳкамасининг 2008 йил 26 декабрдаги 1023-сонли «Ўзбекистон Республикасида ОИВ-инфекциясининг тарқалишига қарши курашнинг самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий

<sup>1</sup> Global AIDS Update, UNAIDS, 2016

<sup>2</sup> De Cock K.M. et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. JAMA, 2000, 283(9):1175—1182.

хужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.**

Перинатал ОИВ-инфекциянинг клиник, иммунологик ва вирусологик ўзига хос хусусиятларини асослаш, эрта ташхислаш ва самарали даволашга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Johns Hopkins University (АҚШ), University of the Witwatersrand (ЖАР), Pediatric Institute (Малайзия), Mahidol University (Таиланд), The University of New South Wales (Австралия), Columbia University (АҚШ), University Teaching Hospital (Замбия), University of Zimbabwe College of Health Sciences (Зимбабве), University of KwaZulu-Natal (ЖАР), Stellenbosch University (ЖАР), Institute of Child Health (Буюк Британия), Florence University (Италия), Emilio Ribas Institute of Infectious Diseases (Бразилия), University of Milan (Италия), University of Padua (Италия), Free University of Brussels (Бельгия), University of Barcelona (Испания), Иркутск давлат тиббиёт университети (Россия), Вирусология илмий-тадқиқот институти ва Тошкент тиббиёт академиясида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Перинатал трансмиссия хавф омилларини, ҳамда перинатал ОИВ-инфекция кечишини аниқлаш, ташхислаш ва даволашни такомиллаштиришга йўналтирилган, қатор, жумладан, куйидаги илмий натижалар олинган: профилактик аралашувлар ўтказилганда ва уларнинг йўқлигида ОИВ вертикал трансмиссиянинг даражалари белгиланган (Centers for Disease Control and Prevention (АҚШ), вертикал трансмиссиянинг даражасига таъсир қилувчи бир қатор хавф омиллари ажратилган (University of British Columbia, (АҚШ); University College (Буюк Британия); Public Health Directorate (Руминия); Johns Hopkins University (АҚШ), University of the Witwatersrand, (ЖАР), ОИВнинг онадан болага ўтишини олдини олиш стратегияси ишлаб чиқилган (WHO, UNICEF, CDC, UNFPA), инфекциянинг ўтиш йўлларига қараб, болаларда ОИВ кечишининг ўзига хос хусусиятлари асосланган, РВҚД бошланиш муддатлари ва болаларда даволаш режасини танлашдаги тактика, солиштирма самарадорлигини, даволашнинг самарасини пасайишига олиб келувчи ОИВ резистент штаммларининг шаклланиш сабабларини ўрганишга қаратилган тактикалар ишлаб чиқилган (Unité INSERM 593, Bordeaux, France; Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA), Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hepatitis virales (ANRS); International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network (ИМРААСТ)).

---

<sup>3</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. [www.who.int](http://www.who.int); [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), [www.highwire.org](http://www.highwire.org), <http://www.cochranelibrary.com>; <http://www.rsl.ru>; <http://www.biomedcentral.com>. ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

Дунёда ОИВ-инфекцияни болалар орасида тарқалишини ўрганишни такомиллаштириш бўйича қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: жумладан, ОИВ касаллигини олдини олиш чоралари мажмуасини мукамаллаштириш мақсадида худудий даражада перинатал трансмиссиянинг учраш хавф омилларини аниқлаш, болада ОИВни тарқалишини эрта аниқлаш, даволаш тактикасини бошлаш, ҳамда РВҚ дори воситаларга резистентликнинг шаклланиш хавфини камайтириш, ОИВ билан зарарланган болалар умрининг узайтириш ва сифатини оширишга қаратилган РВҚД тактикасини танлашга бўлган ёндошувларни такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги кунда хорижий адабиётларнинг келтирилган манбаларида перинатал трансмиссия хавфининг омилларини аниқлаш ва тенглаштириш масалалари кенг ёритилган (De Cock К. М., 2000; Nduati R.2000; Coutoudis A., 2001; Kreitchmann R., 2004; Barker P. M. и др., 2012). Ҳомиладорлик даврида боланинг ОИВнинг таъсир қилиш томонлари кам ўрганилган (Hofer С.В., 2009). Шунга яраша, онанинг номаълум ОИВ-мақомида неонатологларга ОИВнинг она қорнида ўтишини гумон қилиш ва болани ўз вақтида текширишга юбориш имконини берувчи аниқ клиник мезонлар йўқ. Аксарият тадқиқотлар болалик давридаги РВҚД тактикаси масалаларига бағишланган. ЖАР да ўтказилган CHER (Children with HIV Early Antiretroviral Therapy) рандомизалаштирилган тадқиқотда таъкидланишича, болаларда РВҚД бошлашни орқага суриш 4%дан 16 %гача ўлим ҳолатни ошиши олиб келган (Violari A., 2008). Сўнгги йилларда хорижий адабиётларда перинатал инфекция билан зарарланган болаларда, ОБООД мақсадида туғилган пайтдан уларни даволашда ишлатилган тескари транскриптазининг нонуклеозидли ингибиторлар (ТТНИИ) гуруҳидан бўлган препаратларга ОИВнинг доривор резистентлигининг шаклланиши масалаларига бағишланган айрим манбалар пайдо бўлди (Arrive E., 2007; Lockman S.,2007; Muslime V. ва бошқ., 2009).

Ўзбекистон Республикасида перинатал ОИВ-инфекцияси билан зарарланишни ўрганиш борасида комплекс тадқиқотлар ўтказилмаган. Бироқ ОИВ билан зарарланишининг педиатрия масалаларига бағишланган атига битта илмий иш мавжуд (О.В.Ким, 2012) бўлиб, унда боланинг зарарланиш йўллари кўрсатилмаган, ОИВ-инфекцияси билан зарарланган беморларга кўрсатиладиган тиббий ёрдамнинг мультидисциплинар ёндошув йўллари кўрсатилган.

Бироқ ҳомиладорлик даврида касалликнинг болага юқишни олдини олишга қаратилган профилактик тадбирларнинг амалга оширишни бошлашнинг оптимал муддатлари кўрсатилмаган, чақалоқларда ОИВнинг дифференциаллашган клиник белгилари ажратилмаган. Тадқиқотчиларда перинатал ОИВ-инфекция билан зарарланган болаларда касаллик кечишининг битта тўхтамли аниқ фикри аниқланмаган, ва шунингдек РВҚД билан даволаш схемаси ва даволаш тартибини бошлашнинг муддатларини аниқлашда қарама-қарши маълумотлари мавжуд. Ушбу йўналишдаги беморларни даволаш тартибининг замонавий алгоритм тактикасини ишлаб

чиқариш диссертация тадқиқотини ўз вақтида бажарилганлигидан далолат беради.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Атроф-муҳитнинг баъзи омилларини ҳисобга олган ҳолда, болаларда тарқалган вирусли ва бактериал инфекцияларнинг этиологияси, патогенези, кечиши ва оқибатлари, ташхисланиши, даволаниши ва олдини олишни мукамаллаштириш ўзига хос хусусиятларини ўрганиш» мавзуси ва АДСС 15.27.2 «Перинатал ОИВ- инфекцияли болаларни кузатиб бориш ва даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш» (2013-2016 йй.) амалий грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади:** касаллик кечишининг клиник-иммунологик ва вирусологик ўзига хос хусусиятларини ўрганиш асосида, болалардаги перинатал ОИВ-инфекцияда ташхислаш, даволаш ва олдини олиш тадбирлари мажмуасини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

Ўзбекистон Республикасида ОИВ билан зарарланиш перинатал йўлининг солиштирма оғирлигини ўрганиш ва ОИВ перинатал трансмиссиясига таъсир қилувчи асосий омилларни аниқлаш;

ОИВ нинг перинатал ўтиши рўй берган болаларда янги туғилганлик даври кечишининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш;

оппортунистик касалликлар ва ко-инфекциялар тузилмаси ва кечиши табиатини аниқлаш, ҳамда перинатал ОИВ- инфекцияси бўлган болаларнинг жисмоний ва психомотор ривожланишини баҳолаш;

перинатал зарарланишда ОИВ-инфекция кечиши динамикасида иммунологик ва вирусологик кўрсаткичлар ўзгаришининг қонунийлигини белгилаш;

энг фаол ретровирусга қарши даволаш схемалари самарадорлигини ва уларнинг ОИВ билан перинатал зарарланган болалардаги клиник-иммунологик ва вирусологик кўрсаткичларга таъсирини баҳолаш;

болалардаги перинатал ОИВ-инфекцияда олдини олиш, ташхислаш ва даволаш тадбирлари мажмуасини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 610 нафар бемор, улардан 148 жуфти «ОИВ билан зарарланган ҳомиладор аёллар – унинг янги туғилган болалар» (тадқиқот давомида 1 нафар бола кузатувдан четга чиқди) ва 315 нафар ОИВ билан зарарланган болалар (187 нафар перинатал йўл билан зарарланган болалар ва 128 нафар – парентерал йўл билан зарарланган болалар) олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** иммунологик ва вирусологик кўрсаткичларни ўрганиш учун веноз қон ва қон зардобини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларни ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун ишда умумклиник, серологик, иммунологик, вирусологик ва статистик усуллар қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

Ўзбекистон Республикасида биринчи бор перинатал инфекция билан зарарланишда болаларда ОИВ-инфекциянинг мажмуали клиник, иммунологик ва вирусологик тавсифи аниқланган;

ОИВ нинг вертикал трансмиссиясига таъсир қилувчи асосий хавф омиллари аниқланган (ҳам она тарафдан, ҳам бола тарафдан), ва ОБООД стратегияси доирасида олдини олиш тадбирларини такомиллаштириш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган;

эрта неонатал даврда она қорнида инфекция билан зарарланиш ҳолатини гумон қилишга ва ОИВни эрта ташхислаш бўйича тадбирларни ўз вақтида бошлашга имкон берувчи, перинатал зарарланган болаларда янги туғилганлик даврдаги ўзига хос клиник белгилар аниқланган;

асосий оппортунистик касалликлар ва ко-инфекциялар тарқалганлиги, тузилмаси, ифодаланиш қонунийлиги, ОИВ билан перинатал зарарланган болаларда жисмоний ва руҳий-асаб ривожланиши ўзига хос хусусиятлари аниқланган;

ОИВ-инфекциянинг табиий кечишида ва РВҚД ни ўтказиш давомида иммунологик ва вирусологик кўрсаткичлар динамикасининг қонунийлиги аниқланган;

ОБООД мақсадида, туғилганда РВҚ препаратларининг таъсирига йўлиққан, перинатал ОИВ-инфекцияси бўлган болаларда РВҚД турли схемаларининг самарадорлиги таҳлил қилинган, ҳамда даволаш тактикасини танлашга дифференциацияланган ёндашиш ишлаб чиқилган;

тадқиқотда аниқланган перинатал ОИВ-инфекция кечишининг клиник, иммунологик ва вирусологик ўзига хос хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда, ОИВ-билан зарарланган болалар ҳаёти сифатини яхшилашга қаратилган ташхислаш ва терапевтик тадбирлар мажмуаси такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ОИВ перинатал трансмиссиясини олдини олиш бўйича олдини олувчи тадбирлар мажмуасини эрта бошлаш асосланган (ҳомиладорликгача ёки ҳомиладорликнинг биринчи триместрдан бошлаб);

ОИВ мақоми номаълум оналардан туғилган янги туғилган чақалоқларда ПЗР усули билан ОИВ га эрта синовдан ўтказишнинг клиник мезонлари ишлаб чиқилган;

перинатал инфекция билан зарарланган болаларда РВҚДни бошлаш муддатлари ва унга кўрсатмаларни қайта кўриб чиқиш асослаб берилган (ЖССТ нинг таснифи бўйича касалликнинг клиник босқичидан ёки СД4+ лимфоцитлар сонидан қатъий назар, ҳаётининг 1–чи йилида).

перинатал инфекция билан зарарланган болаларда РВҚД схемасини танлашда, туғилганда олинган РВҚ-профилактикани ҳисобга олган ҳолда, дифференциациялашган ёндашув таклиф қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усул-

ларнинг замонавийлиги, уларга бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, иммунологик, вирусологик ва статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилган. ОИВ-инфекциясини онадан болага юқишини олдини олиш, турли ёш катламларида перинатал ОИВ кечишининг ўта хусусиятли қонуниятлари асосида турли усулларни қўлланилгани, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти ОИВ перинатал трансмиссиясининг барча бўлиши мумкин бўлган босқичларини маълум қилади, яъни–ҳомиладорлик, чақалоқлик даврида ОИВ нинг онадан болага трансмиссия хавфининг асосий омиллари ажратилган ва уларни бартараф қилиш бўйича чоралар таклиф қилинган. Шифокорларига эрта босқичларда ОИВнинг она қорнида юқишига гумон қилишга имкон берувчи асосий клиник маркерлар белгиланган, перинатал йўл орқали ОИВ билан зарарланган болаларда ОИВ кечишининг клиник, иммунологик ва вирусологик ўзига хос хусусиятлари кўрсатилган, туғилганда олинган РВҚ-профилактикани ҳисобга олган ҳолда, болаларда РВҚД схемаларининг самарадорлиги баҳолаш билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти перинатал ОИВ-инфекцияси бўлган болаларда РВҚД тактикасини танлашга бўлган тақомиллаштирилган ёндашишнинг асоси бўлди, бу эса даволашнинг клиник, иммунологик ва вирусологик самарадорлигини оширишга имкон берди, ОИВ нинг РВҚ дори воситаларга резистентлигининг шаклланиши хавфини камайтириш имконияти яратилган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши:** Перинатал ОИВ-инфекцияни олдини олиш ва даволашнинг самарали тизимини тақомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Перинатал ОИВ-инфекциясини болалар орасида тарқалишини камайтириш болаларнинг умрни узайтириш бўйича олинган илмий натижалар «Перинатал ОИВ-инфекцияси бўлган болаларда РВҚ-препаратлари схемасини танлашга бўлган дифференциациялашган ёндошиш йўли билан РВҚД самарадорлигини ошириш» услубий қўлланмаси асосида соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 02 февралдаги 8н-д/2 сонли маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма перинатал ОИВ-инфекцияси бўлган болаларда РВҚ дори воситалари схемасини танлашга РВҚД самарадорлигиги тақомиллаштиришни тақоза қилади.

Перинатал ОИВ-инфекциясини болалар орасида тарқалишини камайтириш, даволаш тизимини эрта бошлаш, болаларнинг умрни узайтириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Андижон, Жиззах ва Хоразм вилоятлари ОИТСга қарши кураш марказларининг клиникаларида даволаш амалиётига жорий қилинган, тавсия қилган услуб Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йилдаги 81-сонли буйруғига киритилган «ОИВ инфекцияси бўйича миллий клиник баённомаларни амалиётга татбиқ этиш тўғрисида» ва «ОИВ-инфекцияни

даволаш ва олдини олиш учун РВҚ-препаратларидан фойдаланиш» буйруғига киритилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 04 ноябрдаги 8 д-з/83-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши РВҚД самарадорлигини оширишга, ҳамда РВҚ дори воситаларга резистентликнинг шаклланиши хавфини 4,5 барабар камай-тиришга имкон берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 6 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокомадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 42 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар 16 та мақола, жумладан 14 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, етти боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган, 185 бетдан иборат.

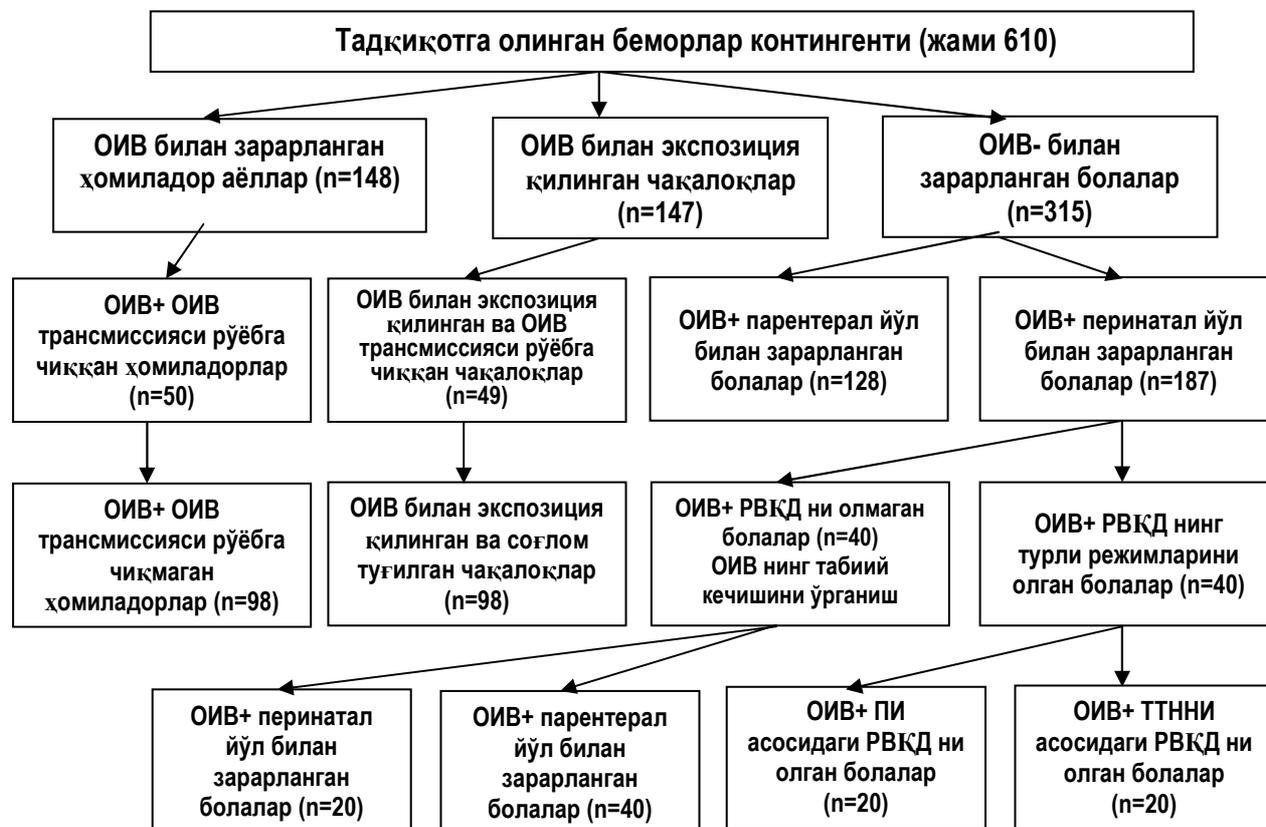
## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республикада фан ва технологиялар ривожланишининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларнинг ОИВ билан перинатал зарарланишининг замонавий жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида аёллар ва болалар орасида ОИВ-инфекция эпидемиологияси, ОИВ сабаблари ва перинатал трансмиссияси хавфининг омиллари, ОИВ бўйича перинатал алоқаси бўлган болаларда чақалоқлик даври кечишининг ўзига хос хусусиятлари, перинатал ОИВ кечишининг клиник-иммунологик ва вирусологик ўзига хос хусусиятлари, болаларда ОИВ ни даволашга бўлган замонавий ёндашишлар тўғрисидаги замонавий маълумотлар келтирилган. Адабиёт маълумотларини таҳлил қилиш асосида ишнинг долзарблиги ва танланган мавзу ишланмасининг зарурлиги асослаб берилган, шунингдек мазкур муаммони ҳал этилмаган ёки аниқлаштиришни талаб қилувчи қирралари белгилаб олинган

Диссертациянинг «**Клиник материаллар тавсифи ва тадқиқотда қўлланилган усуллар**» деб номланган иккинчи бобда тадқиқот материали ва усул-лари баён этилган. Тадқиқот 2007-2016 йилларда ўтказилган. Клиник материални тўплаш Республика педиатрия ИИАТМнинг туғруқ мажмуаси базасида (2007 - 2011 й.), Вирусология ИТИ нинг ОИВ-инфекция бўлимида

(2007 - 2016 йй.), ҳамда Республика ОИТС га қарши кураш маркази базасида (2007 - 2016 йй.) амалга оширилган. Тадқиқот объекти-610 нафар бемор маълумотлари бўлди, шу жумладан, ҳомиладорлар, уларнинг чақалоқлари ва ОИВ билан зарарланган болалар (1-расм).



1-расм. Беморларни кузатув гуруҳларига тақсимлаш

Тадқиқотнинг умумий дизайни – обсервацион лонгитудинал ҳисобланиб, қўйилган мақсадлар ва вазифаларга қараб, ишда турли хил тадқиқот турлари қўлланилган: ҳомиладорлик, туғруқ ва постнатал даврда ОИВ перинатал трансмиссияси хавфининг омилларини таҳлил қилиш учун– «ҳодиса-назорат»; перинатал ОИВ-инфекцияда чақалоқлик даврини тавсифловчи дифференциал-ташҳислаш клиник белгиларини аниқлаш учун, ҳамда перинатал ОИВ-инфекцияга хос клиник, иммунологик ва вирусологик хусусиятларни аниқлаш – кросс-секцион тадқиқот; болаларда перинатал ОИВ-инфекциянинг табиий кечишида иммунологик ва вирусологик кўрсаткичлар динамикасини, ҳамда РВҚД турли схемалари самарадорлигининг солиштирма таҳлилинини ўтказиш учун – когортли проспектив тадқиқот.

Тадқиқотда ЖССТ тавсия қилган ва болаларда ОИВ инфекцияда ёрдам кўрсатиш бўйича Миллий клиник протокол томонидан қатъий белгиланган услубиятлар қўлланилган (ССВнинг 30.03.2012 йилдаги 88-сонли «ОИВ-инфекцияси бўйича ЖССТнинг мослаштирилган миллий баённомаларини жорий қилиш тўғрисида» ги буйруққа илова).

ОИВ-статуснинг верификацияси стандарт ИФА усули, кейинчалик иммун блоттинг усули орқали тасдиқланган. CD4+ лимфоцитларнинг кўрсаткичи бўйича иммуносупрессия даражасини текшириш оқимли цитофлуометрия усули билан ўтказилган. ОИВ провирусли ДНК сини аниқлаш ва ОИВ РНК концентрациясини текшириш реал вақтда ПЗР усули билан амалга оширилган (PCR Real Time).

Болаларнинг жисмоний ва психомотор ривожланишини баҳолашда, болалар ривожланишининг стандарт кўрсаткичлари ишлатилган (яъни тана узунлиги/бўйи-ёши, тана вазни-ёши, тана вазни-тана узунлиги, тана вазни-бўйи ва тана вазни индекси (ТВИ)ни баҳолаш асосида амалга оширилган.

Ретровирусга қарши даво воситаларга (РВҚД) ОИВни резистентлигини аниқлаш мақсадида POI региониди ОИВни геномини секвестирлаш (Вирусология ИТИ қошидаги молекуляр-генетик ва экмаларни текшириш лабораториясида) олиб борилди.

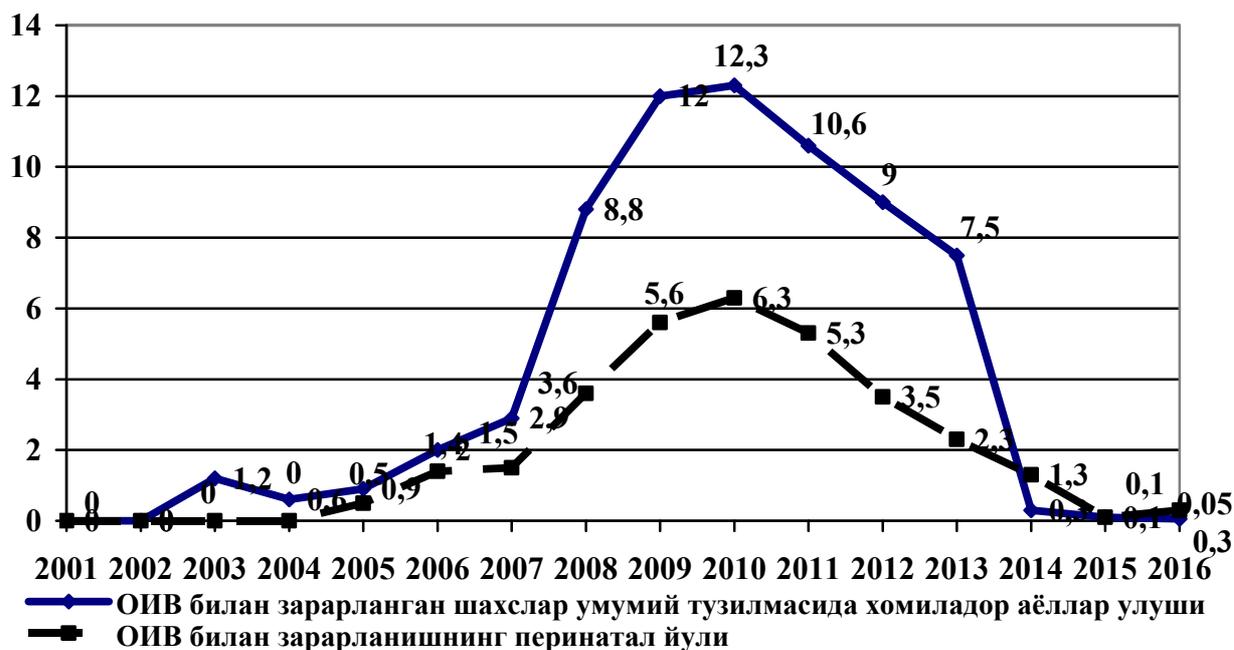
Ишда математик статистикасининг стандарт усуллари Microsoft Excel дастурлари пакети VBA дастурлаш билан бирга қўлланилган.

Вариацион параметрик ва нопараметрик статистик усуллар ўрганилаётган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик ( $M$ ) қиймати, ўртача квадратик силжишлар ( $\sigma$ ), ўртача стандарт хатоси ( $m$ ), нисбий катталиклар (частота, %) каби усуллардан фойдаланилди. Олинган натижаларнинг ўртача қиймати ўртача катталиклар солиштирилганда Стъюдент критерияси ( $t$ ) бўйича, эхтимолий хатоликларни ҳисобланганда, бош дисперсия тақсимланиши (эксцесс критерияси бўйича) ва тенглигини меъёрланиши текширилганда (F–Фишер критерияси) аниқланди. Ҳисобланган критерияларни статистик қийматини баҳолаш учун, мувофиқ ахамиятли даражалар ( $P$ ) учун критик қиймат кўрсаткичлар ва жадваллардан фойдаланилди. Ўзгаришларни статистик қиймати бўлиб, тўртда асосий қиймат даражаси қабул қилинди: юқори –  $P < 0,001$ , ўрта –  $P < 0,010$ , паст (чегаравий) –  $P < 0,050$ , ахамиятсиз –  $P > 0,050$ .

Сифат катталиклар учун статистик қиймати  $\chi^2$  (Хи-квадрат) ва  $z$ -критерияси (Гланц С., 1998) ёрдамида ҳисобланган. Алохида хавф омиллари учун, имкониятлар муносабатининг кўрсаткичи ҳисобланган (ИМ). ИМ ахамиятини баҳолаш учун 95% ишончли интервал (ИИ) чегаралари ҳисобланган.

Диссертациянинг «**ОИВ перинатал трансмиссияси хавфининг омилларини таҳлил қилиш**» деб номланган учинчи бобида Республика ОИТС га қарши кураш марказининг ҳомиладор аёлларда ОИВ ни аниқлаш ва касаллик юқишининг перинатал йўли солиштира оғирлиги бўйича статистик маълумотлар таҳлили ўтказилган (2-расм).

Ушбу кўрсаткичларни қайд қилиш авжи 2009-2011 йилларга тўғри келган. Бу 2006 йилда, биринчи марта, ҳомиладор аёллар ва болаларни ОИВ га текшириш билан қамраб олишни амалга оширишни кўзда тутувчи, ОИВ-инфекциянинг онадан болага ўтишини олдини олиш стратегияси дастури (ОБООД) жорий қилиш билан боғлиқ.



2-расм. Ўзбекистон Республикасида ОИВ-билан зарарланган ҳомиладор аёллар ва ОИВ билан перинатал зарарланиш йўлини қайд қилиш динамикаси

ОБООД стратегиясини муваффақиятли жорий қилиш туфайли, сўнги йилларда ОИВни перинатал йўл орқали зарарланишининг улуши 1% дан ошмаганлиги кузатилган.

Бирок, минтақада эпидемиологик аҳволнинг ўзига хос хусусиятларини назарда тутган ҳолда (аҳолининг ОИВ бўйича юқори кўрсаткичли мамлакатларга ташқи меҳнат миграциясининг юқори даражаси, ҳимоясиз аҳоли гуруҳлари орасида ОИВ қайд қилинишининг юқори кўрсаткичлари ва бошқ.), инфекция билан зарарланиш вертикал йўли аҳамиятининг ўсиб бориш хавфи сақланиб қолмоқда. Бунинг асосида ОИВ перинатал трансмиссиясининг амалга ошиши мумкин бўлган хавф омилларини аниқлаш ва уларни бартараф қилиш, мавжуд бўлган профилактик чора-тадбирларни доимо такомиллаштириш тақоза қилади.

Шунинг учун, биз томондан ҳомиладорлик, туғруқ ва туғруқдан кейинги даврларда (эмизиш) ОИВ перинатал трансмиссиясининг энг аҳамиятли хавф омилларини аниқлаш бўйича тадқиқот уюштирилган.

Акушерлик анамнези маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 4 ва ундан кўп марта ҳомиладор бўлган ОИВ- билан зарарланган ҳомиладор аёлларда инфекцияни болага юқтириш эҳтимоли 2 баравар кўп (ИМ=1,943 (95% СІ 0,920-4,103), ҳамда анамнезда вақтидан илгари туғиш/бола тушиши ОИВ перинатал трансмиссиясининг юқори хавфи билан боғлиқ ва унинг амалга ошиши эҳтимолини 2 мартага оширади (ИМ=2,092 (95% СІ 0,955-4,580). Ҳақиқий ҳомиладорлик даврига тааллуқли маълумотларни таҳлил қилишда аниқланганки, хориоамнионит ривожланиши ҳолатида ОИВ

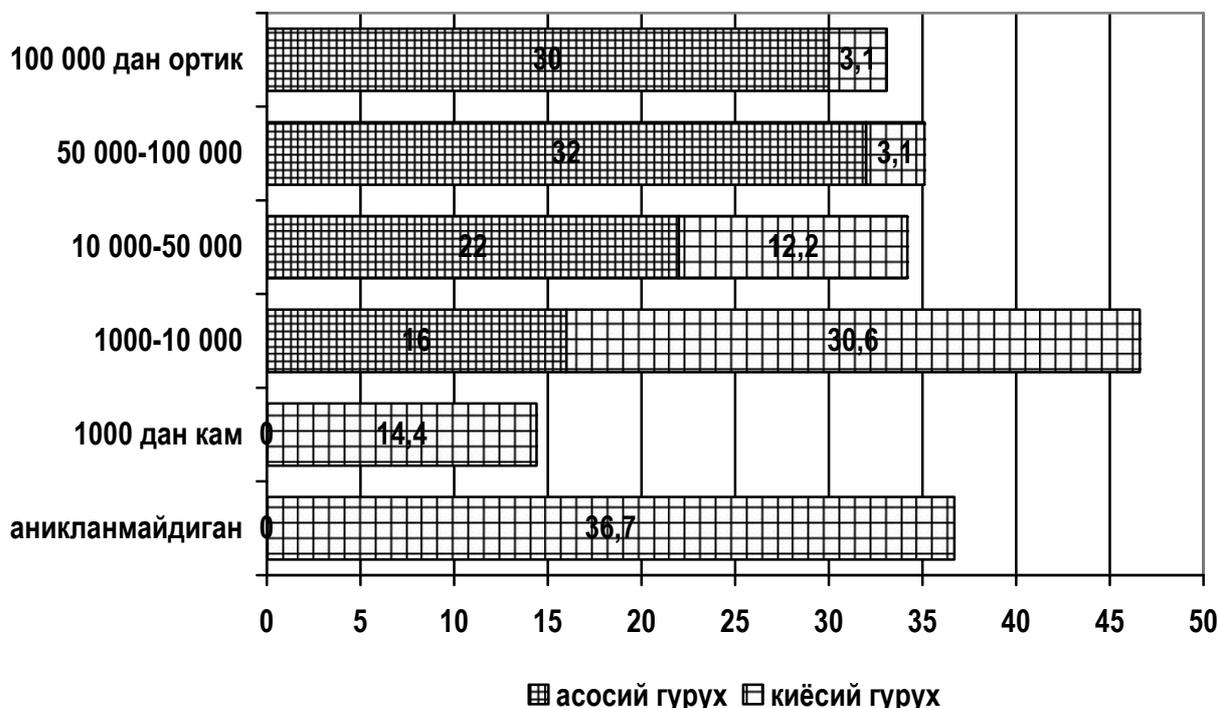
перинатал трансмиссиясининг эҳтимоли 1,5 бараварга ошган (ИМ=1,505 (95% СІ 0,654÷3,463).

Бизнинг маълумотларимизга кўра, болалари инфекция билан зарарланиб туғилган ОИВ-ижобий ҳомиладор аёлларда ОИВ нинг ўтиши парентерал йўлининг солиштирма оғирлиги деярли 2 марта юқори бўлган - 22% қиёсий гуруҳдаги 10,2% га нисбатан, бунда у кўп жиҳатдан наркотикларни истеъмол қилиш билан боғлиқ бўлган (асосий гуруҳдаги 8% қиёсий гуруҳдаги 2% га нисбатан), бироқ статистик таҳлилларнинг ишончли фарқлари кузатилмади ( $P > 0,05$ ).

Перинатал трансмиссия рўёбга чиққан аёлларда ОИВнинг ривожланган босқичлари кўпроқ қайд қилинган (3 босқич – 70% да ва 4 босқич – 6%, да тегишли равишда 35,7% ва 2% га нисбатан) ( $P < 0,001$ ).

Болалари соғлом туғилган, биз текширган аёлларнинг кўпчилигида (77,6%), CD4+ лимфоцитлар миқдорининг бироз камайиши (350-500 кл/мл) ( $P < 0,001$ ) ёки уларнинг меъёрий миқдори (500 кл/мл дан юқори) қайд қилинган ( $P < 0,05$ ), асосий гуруҳда эса бу кўрсаткич атиги 20%ни ташкил қилган. Бу асосий гуруҳдаги аёлларнинг РВҚП билан паст даражада камраб олиниши, ҳамда препаратларга паст тарафдорлик билан тушунтирилади ва бу иммун тизими жавобининг сезиларли пасайиши, вируснинг кучайган репликацияси ва унинг янги туғилган чақалокқа трансмиссияси учун қулай шароитлар яратилишига сабаб бўлди.

Таdqикотларимиз натижаларидан кўриниб турибдики, перинатал трансмиссиянинг асосий хавф омилларидан бири – ҳомиладор аёлда туғруқ пайтида ОИВ РНК концентрациясидир (3- расм).

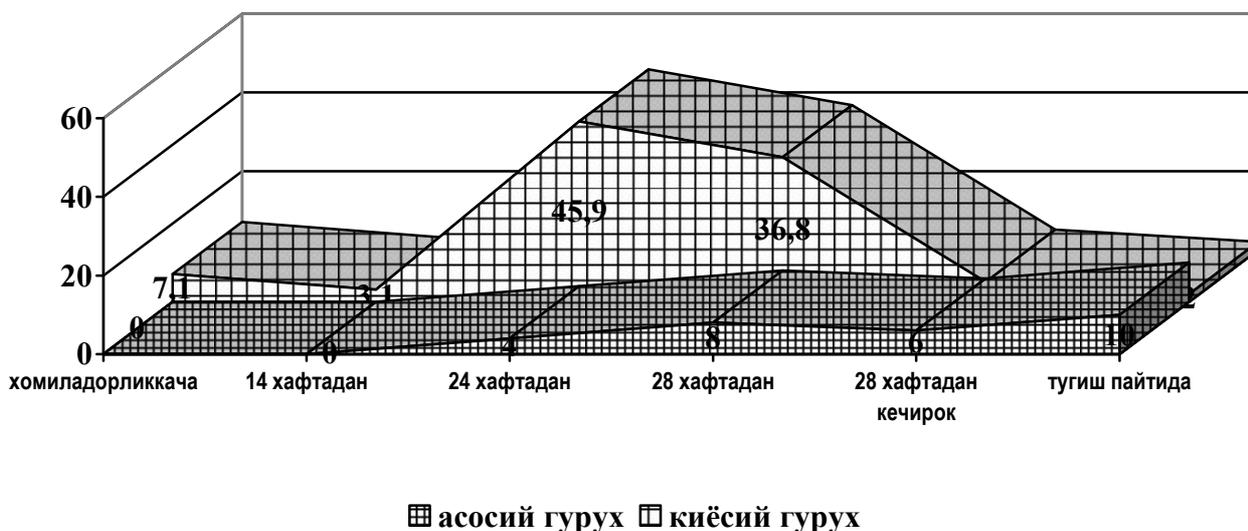


3-расм Ҳомиладор аёлларда туғруқ пайтида ОИВ РНК концентрациясининг кўрсаткичлари

Олинган маълумотларга кўра, 1000-10000 га тенг вирус концентрациясининг даражаси чегаравий миқдор бўлиб, унинг ортиб кетишида ОИВ нинг вертикал юқиш хавфи кескин даражада оширади. Асосий гуруҳдаги аёлларнинг ярмидан кўпи (62%) 50 000 нусха ва ундан юқори ораликдаги ВЮ га эга бўлганлар.

Тадқиқотларимиз юқори статистик ишонччилик билан шуни кўрсатадики, ОИВ перинатал трансмиссиясининг хавфи, ҳомиладор аёлларда ОИВ-ижобий мақомининг кеч аниқланиши билан боғлиқ бўлган (3 триместрда ва туғруқ пайтида) ( $P < 0,001$ ). Асосий гуруҳда ОИВ нинг кеч аниқланиши ярим ҳолларда рўй берган, қиёсий гуруҳда эса бу кўрсаткич атиги 3,1% ни ташкил қилган (3 ҳомиладор аёл). ОИВ кеч аниқланиши РВҚП ни кеч бошлашга, ва демак, вируснинг онадан болага трансмиссиясининг юқори хавфига сабаб бўлган.

Соғлом болаларни туққан барча аёллар РВҚП ёки РВҚД олган, бунда дориларни ҳомиладорликнинг турли муддатларида ёки туғруққача қабул қилишни бошлаганлар. Асосий гуруҳда РВҚП ни фақат ҳар бир тўртинчи аёл олган (28% кузатилувчи), бу шак-шубҳасиз, ОИВ нинг вертикал трансмиссияси суръатига таъсир кўрсатган. РВҚП курсини бошлаш муддати ҳам муҳим ҳисобланади (4-расм).



4-расм. ОИВ билан зарарланган ҳомиладор аёлларга РВҚП ни бошлаш муддатлари

ОИВнинг рўёбга чиқмаган перинатал трансмиссия бўлган ҳомиладорлар гуруҳида 49% аёллар РВҚПни ҳомиладорликнинг ёки 14 ёки 24 ҳафтасидан қабул қилишни бошлаганлар, асосий гуруҳда эса бу кўрсаткич атиги 5,5% ни ташкил қилган (бунда, ҳеч бир аёл РВҚП ни 14 ҳафтадан бошламаган).

Ҳомиладор аёл томонидан РВҚ- препаратлари билан ўтказиладиган профилактик тадбирларига бўлган тарафдорликка риоя қилиш муҳим аҳамият касб этади. Маълумотларимизга кўра, РВҚП ни қабул қилишга паст

тарафдорлик (41,7% асосий гуруҳда ва 21,4% қиёсий гуруҳда) ишончли равишда ( $P < 0,001$ ) ОИВ перинатал трансмиссиясининг юқори хавфи билан боғлиқ бўлган.

Таққосланадиган гуруҳда кўпчилик ОИВ билан зарарланган аёлларда туғдириш Кесерча кесиш ёрдамида ўтказилган (84% - асосий гуруҳда ва 89,8% - қиёсий гуруҳда). Табиий йўл орқали (қин орқали) туғишларнинг солиштирма оғирлиги, рўёбга чикқан ОИВ перинатал трансмиссияси бўлган аёллар гуруҳида 16% ни ташкил қилган, қиёсий гуруҳдаги 10,2% га нисбатан. ИМ ҳисоб-китоби шуни кўрсатдики, қин орқали туғишлар ОИВ перинатал трансмиссиясини 1,7 бараварга оширади. Шунингдек, инфекция билан зарарланган болаларни туққан аёллар гуруҳида вақтидан илгари қин орқали туғишлар кўпроқ қайд қилинган (6%), 34% аёлларда эса туғдириш меъёрий ҳужжатлар билан тавсия қилинганларга тўғри келмаган муддатларда кесерча кесиш ўтказиш билан амалга оширилган (38 ҳафтагача, ҳамда 40 ҳафтадан кечроқ), бу эса ОИВ перинатал юқишнинг юқори хавфи билан боғлиқ бўлган.

Туғишлар давридаги қуйидаги патологик ҳолатлар ҳам боланинг инфекция билан зарарланиш эҳтимолини ишончли равишда оширган: қон оқишлар—1,5 мартага (95% ДИ 0,501–4,693), узоқ муддатли сувсизлик даври - 3,2 мартага (95% ДИ 0,860–11,934); туғиш давридаги жарроҳлик аралашувлари—4,2 мартага (95% ДИ 0,737 – 23,624).

Чақалоқлар томонидан хавф омилларини таҳлил қилишда аниқланишича, 4-ҳафталик профилактик курсни олган болаларга қараганда, туғилгандан кейин РВҚП нинг бир ҳафталик курсини олган болалар инфекция билан камроқ зарарланган (69,4% га нисбатан 28,6%). Ёки ҳомиладор аёл профилактик РВҚ-препаратлар олмаган, ёки уларни белгиланган муддатлардан кечроқ қабул қилишни бошлаган ҳолларда 4 ҳафталик курс тайинланади. Шундай қилиб, янги туғилганлар томонидан РВҚП олиш муддатларининг узайтирилиши ҳам ОИВ перинатал трансмиссияси хавфларини тенглаштирмайди ( $\chi^2 = 29,01$ ,  $P < 0,001$ ).

Шунингдек, натижаларимизда кўкрак сути билан эмизилаётган болаларда, сут аралашмаларини истеъмол қиладиган болаларга нисбатан, ОИВ билан зарарланиш эҳтимоли 4,7 марта кўпроқ эканлигини аниқланди (ИМ=4,694 (95% СІ 1,733-12,718)).

Диссертациянинг «**Перинатал ОИВ-инфекцияси бўлган болаларда чақалоқлик даври кечишининг ўзига хос хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида боланинг она қорнидалиқ даврида ОИВ билан зарарланишини яққол кўрсатувчи клиник белгилари таҳлили натижалари келтирилган.

Бизнинг маълумотларимизга кўра, ҳам касал бўлган янги туғилганлар гуруҳида, ҳам касал бўлмаганлар гуруҳида етилган болалар бўлиб, иккала кузатув гуруҳларида статистик ишончли фарқларни аниқланмади ( $P > 0,05$ ).

Туғилгандан кейин бир дақиқа давомида Апгар шкаласи бўйича янги туғилганлар ҳолатини баҳолаш иккала кузатув гуруҳларида аҳамиятга эга бўлган ишончли фарқларни кўрсатмади ( $P > 0,05$ ). Зарарланмай туғилган

болалар гуруҳида юқори баллар (8 ва ундан юқори) 1,5 мартда кўпроқ қайд этилди ( $P < 0,01$ ). Мазкур кўрсаткич бўйича зарарланган болаларда фақрловчи белги бўлиб Апгар шкаласи (5дан 7 баллгача) бўйича ўртача балларнинг 40,8% юқори нисбий хажми солиштирма гуруҳга 21,4% қарши бўлиб ҳисобланди ( $P < 0,05$ ).  $\chi^2$ нинг юқори кўрсаткичларини ҳисобга олганда, эҳтимол ушбу фарқлар нафақат ОИВ таъсирида, балки бошқа омиллар (онадаги ёндош касалликлар, ҳомиладорлик ва туғруқ асоратлари ва бошқалар) билан тушунтирилади.

Аҳамиятли статистик фарқлар бола туғилганидан кейин 5 дақиқа давомида Апгар шкаласи бўйича балларни таҳлил қилишда аниқланган.

ОИВ-билан зарарланиб туғилган болалар гуруҳида туғилгандан кейин 5 дақиқада 12,2% ҳолатларда 5 дан 7 баллар оралигида сакланган ( $\chi^2 = 12,51$ ,  $P < 0,001$ ), киёсий гуруҳда эса 99% болаларда баллар йиғиндиси меъёрлашган, яъни 8 баллдан ошган ( $\chi^2 = 9,08$ ,  $P < 0,01$ ). Кўрсаткичларнинг юқори статистик натижаларини ҳисобга олган ҳолда, ҳомила ичида узок муддат мулоқот натижасида боланинг мослашув механизмларига ОИВнинг салбий таъсири ҳақида хулоса қилиш мумкин.

Перинатал асоратларни қайд қилиш суръатининг таҳлили шуни кўрсатадики, ОИВ перинатал трансмиссияси рўёбга чиққан чақалоқларда асфиксия ва нафас олиш фаолияти бузилишининг ривожланиш имкониятлари соғлом туғилган болаларга қараганда анча юқори, тегишли равишда 3,2 ва 4,6 марта.

Бизда олинган маълумотларга мувофиқ, туғилганда тана вазнининг кўрсаткичи–перинатал инфекция билан зарарланган болаларни соғ болалардан фарқловчи маъқул дифференциал белгиси. Масалан, ОИВ перинатал трансмиссияси рўёбга чиққан болаларда тана вазнининг жуда паст кўрсаткичлари қайд қилинган (2500 гр дан кам), 18,8% ҳолатлар киёсий гуруҳдаги 6,1% га нисбатан (яъни 3 марта кўпроқ) ( $P < 0,05$ ). 2500-3000 гр. чегарасидаги нисбатан паст кўрсаткичлар ҳам кўпроқ инфекция билан перинатал зарарланган болаларга хосдир (35,4% - 22,4% га нисбатан). Умуман, ушбу кўрсаткич бўйича орқада қолиш 54,2% - инфекция билан зарарланган ва 28,5% - инфекция билан зарарланмаган чақалоқларда аниқланган.

Шу билан бирга, туғилганда тана узунлиги кўрсаткичларини таҳлил қилишда биз томондан статистик фарқлар аниқланмади, кўпчилик болалар меъёрий кўрсаткичлар билан туғилган. Чамаси, бу ОИВ нинг ҳомилага секин таъсири билан тушунтирилади.

Бош ва кўкрак қафаси айлана ўлчамларини баҳолашда, қутилиши мумкин бўлган ОИВ перинатал трансмиссиясининг мезони сифатида уларнинг маълумот берувчи аҳамияти аниқланган. Бош айлана ўлчамининг жуда паст кўрсаткичлари (32 см ва ундан кам) рўёбга чиққан перинатал трансмиссияси бўлган болаларда ишончли равишда кўпроқ қайд қилинган (жами–14,4% ҳолларда назорат гуруҳидаги 6,1% га нисбатан). Кўкрак қафаси айлана ўлчамларининг паст кўрсаткичлари (28-30 см ва 28 см дан кам) инфекция

билан зарарланган болалар учун ҳам кўпроқ хос бўлган ва қиёсий гуруҳ кўрсаткичларидан ўртача 2 мартага ошган.

Шундай қилиб, туғилгандаги тана вазни, бош ва кўкрак қафаси айлана ўлчамлари кўрсаткичларининг четга оғиши, ҳамда 5 дақиқадаги Апгар шкаласи бўйича баллар йиғиндисининг камайиши кўринишида ифодаланувчи, мослашиш имкониятларининг пасайиши, ОИВ бўлиши мумкин бўлган вертикал трансмиссиясига кўрсатувчи тахминий белгилар бўлиб хизмат қилиши, ва ПЗР усули билан ОИВ нинг эрта ташҳисотига юбориш учун мезонлар сифатида ишлатилиши мумкин, айниқса ОИВ-мақоми ноъмалум оналардан туғилган болаларда.

Аниқланган қонуниятлар чақалоқларда ОИВ нинг эрта клиник ташҳисоти алгоритмининг асосида ётади (5-расм).



5-расм. Чақалоқларда перинатал ОИВ-инфекциянинг эрта клиник ташҳисоти алгоритми

Диссертациянинг «Перинатал инфекция билан зарарланган болаларда ОИВ-инфекция кечишининг клиник, иммунологик ва вирусологик ўзига хос хусусиятлари» деб номланган бешинчи бобида, болалик ёшида перинатал ОИВ-инфекция ўзига хос хусусиятларини ўрганишга бағишланган.

Таҳлил шуни кўрсатдики, инфекция перинатал йўл билан ўтган болаларда, парентерал йўл билан зарарланган болаларга нисбатан, касалликнинг қиёсий давомийлигида шубҳасиз, кўпроқ ОИВ-инфекциянинг 4-чи терминал босқичи қайд қилинади—30,5% асосий гуруҳ беморлари 18,8% қиёсий гуруҳ болаларига нисбатан ( $P < 0,01$ ).

Перинатал йўл билан зарарланган болаларда кўпинча қуйидаги ҳолатлар, яъни персистенцияланган тарқоқ лимфаденопатия (84%), ОИВ-энцефалопатия (15%) ишонарли қайд қилинган ( $P < 0,05$ ). Кардиомиопатия (4,8%) ва кулоқ атрофидаги сўлак безларини катталлашиши (7,0%) асосий гуруҳда кўпроқ учраб, ишончли фарқ аниқланмади ( $P > 0,05$ ). Шунингдек, 2,1% перинатал йўл билан зарарланган болаларда лимфоидли интерстициал

пневмония (ЛИП), ҳамда онкопатологиянинг турли шакллари сингари ОИВ салбий кечишининг предикторлари қайд қилинган, парентерал йўл орқали ОИВ билан зарарланган болаларда эса ушбу касалликлар кузатилмаган.

Тадқиқотга олинган ОИВ билан зарарланган болаларда, ярим ҳоллардан кўпида жисмоний ривожланишнинг (41,3%) бузилиши кузатилган. Болаларда касаллик юқишининг йўлига қараб, вазн кўрсаткичларидаги четга силжишлар қайд қилиниши суръатида статистик ишончли фарқларни аниқламадик ( $P>0,05$ ). -2 СО дан паст қиймат билан аниқланган жисмоний ривожланишнинг кечикиши (гипотрофия) 36,9% ва 39,1% асосий гуруҳ ва қиёсий гуруҳ болаларида тегишли равишда кузатилган. Биз томондан кахексия сифатида таърифланган озикланишнинг оғир бузилишлари (-3 СО дан паст) ўртача ҳар бир бешинчи ОИВ-билан зарарланган болада кузатилган (20,9% асосий гуруҳда ва 21,1% қиёсий гуруҳда), лекин иккала гуруҳ орасида деярли фарқ аниқланмади ( $P>0,05$ ). Чамаси, тана/вазн индекси кўрсаткичларига, ОИВ-инфекциядан ташқари, бошқа омиллар ҳам сезиларли таъсир қилган бўлиши, масалан ёндош касалликлар, микронутриентлар ва оила бюджетининг иқтисодий танқислиги ва бошқалар.

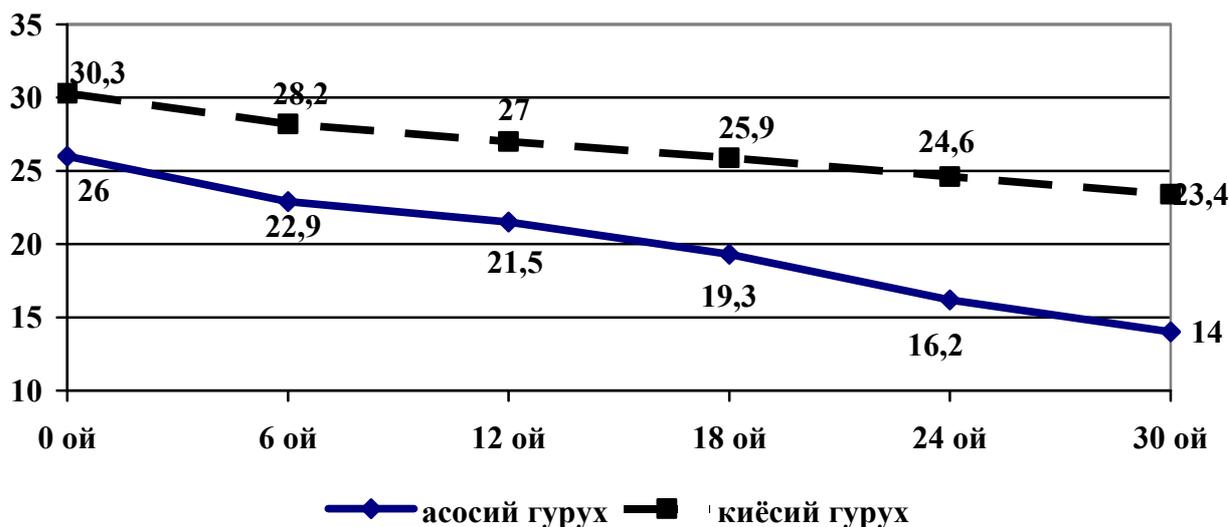
Тана бўйи/узунлиги кўрсаткичи перинатал инфекция билан зарарланган болаларда ОИВ-инфекция кечишининг ўзига хос хусусиятларини баҳолашда энг маълумотга бой мезон бўлди. Масалан, 67,4% асосий гуруҳ болаларида бўй ўсишининг ўртача ва оғир кечикиши қайд қилинган (-2 СО ва -3 СО дан паст), парентерал йўл билан зарарланган болаларда эса бу кўрсаткичлар 30,5%ни ташкил қилган ( $P<0,001$ ).

Перинатал ОИВ инфекция билан зарарланган болалар гуруҳида асаб-рухий ривожланишни ўрганганда, ушбу кўрсаткичлар орқада қолган беморларнинг солиштирма оғирлиги, парентерал йўл билан зарарланган болаларга қараганда тахминан 2 баравар юқори бўлган ( $P<0,001$ ).

Кузатиш пайтига болаларнинг иммунологик ва вирусологик кўрсаткичларини таҳлил қилишда, инфекциянинг перинатал йўл билан юқиши хос бўлган қонуниятларни аниқлаш имкони бўлмади. Бу, танлаш тузилмаси таркибига РВҚДни олган ва уни олмаган болаларни қамраш орқали изоҳланади. Шу сабабли, перинатал инфекция билан зарарланган болаларда ОИВ-инфекция кечишининг ўзига хос хусусиятларини янада батафсил тавсифлаш мақсадида, биз томондан касалликнинг табиий кечишида (яъни ретровирусга қарши даволаш йўқлигида) СД4+ лимфоцитлар ва вирусли юклама (ОИВ РНК) кўрсаткичларининг динамикаси ўрганилган.

Кузатувга олинган болаларда, қуйидаги хронологик кетма-кетликда СД4+ лимфоцитлар ва вирусли юклама (ОИВ РНК) кўрсаткичларининг динамикаси: 1 қиймат – аниқланганда, сўнгра бола аниқлангандан/диспансер ҳисобига олингандан кейин 6, 12, 18, 24 ва 30 ой кейин қайтадан таҳлил қилинди.

Тадқиқотимизда дастлаб бола аниқланганда ва диспансер назоратига олинганда СД4+ лимфоцитлар кўрсаткичлари инфекция билан зарарланиш йўлига қараб ҳар хил бўлган (6-расм).



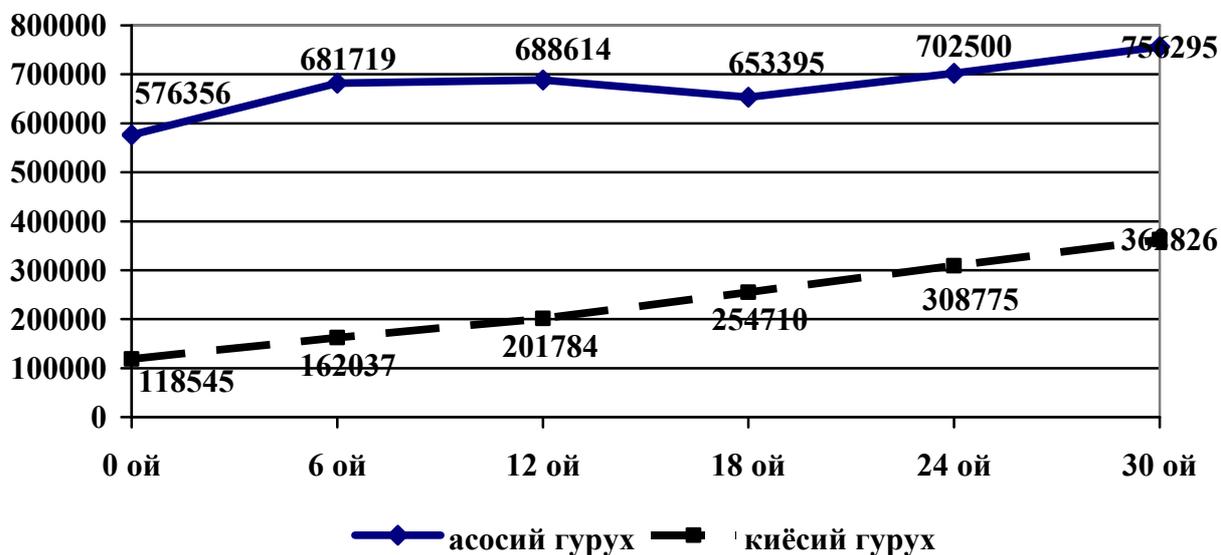
6-расм. Болаларда ОИВ-инфекциянинг табиий кечишида CD4+ лимфоцитлар кўрсаткичларининг динамикаси

Перинатал йўл билан зарарланган болаларда CD4 лимфоцитларнинг дастлабки ўртача қийматлари пастроқ бўлган ва ОИВ билан боғлиқ иммун танқислигининг ўрта ёки юқори даражасига мувофиқ бўлган (26%), киёсий гуруҳда эса бу кўрсаткич ўртача 30,3% ни ташкил қилган ва иммун танқислигининг енгил даражасига ёки унинг йўқлигига мувофиқ бўлган. Шунини таъкидлаш лозимки, тадқиқотни ўтказиш пайтида Республикада Миллий протокол амал қилган, унга асосан ҳомиладор аёлларда ретровирусга қарши профилактика 28 ҳафтадан бошланган (нари борса 24 ҳафтадан). Бу, асосий гуруҳ болаларининг бир қисми ОИВ билан она қорнида зарарланган ва туғилгандан кейин иммунологик жавоб реакциясининг издан чиқиш ҳолатига эга бўлган, деб тушунтирилиши лозим.

CD4+ лимфоцитлар кўрсаткичнинг кейинги хронологик таҳлили шунини кўрсатдики, қондаги лимфоцитлар ушбу субпопуляцияси пасайишининг тезлиги перинатал инфекция билан зарарланган болалар гуруҳида энг юқори бўлган. Масалан, кузатув бошланганидан 30 ойлик вақт оралиғидан кейин ўртача қиймат 14% ни ташкил қилган, бу эса боланинг ёшидан қатъий назар оғир иммуносупрессия кўрсаткичидир. Парентерал йўл билан зарарланган болалар гуруҳида 30 ойдан кейин CD4+ лимфоцитлар кўрсаткичи ўртача 23,4% ни ташкил қилган (ўртача иммун танқислиги).

Парентерал йўл билан зарарланган болалар гуруҳида иммун танқислиги авж олишининг пасайиши, эҳтимол шунини кўрсатадики, ушбу гуруҳда она қорнидаги даврда ва эрта чақалоқлик ёшида инфекция билан зарарланиш ҳолати бўлмаган, чунки иммун тизими бу пайтда етилмаган ва охиригача шаклланмаган. Шу сабабли, катта ёшдаги болаларда иммун тизимининг мослашув имкониятлари билан, ретровирусга қарши даволаш йўқлигида CD4+ лимфоцитлар даражасини янада юқори даражада ушлаб туришга ёрдам берувчи, бола иммунитетининг энг яхши мослашувчи имкониятлари билан ажралиб туради.

Инфекция билан зарарланиши турли йўл билан (7-расм) рўй берган болаларда вирусли юклама динамикасини солиштирганда, перинатал йўл орқали ОИВ билан зарарланган болаларда, қиёсий гуруҳ болаларига нисбатан ВЮнинг дастлаб жуда юқори даражалари аниқланди, қийматлар назоратга қараганда деярли 5 барабар ортиқ бўлган.



7-расм. Болаларда ОИВ-инфекциянинг табиий кечишида вирусли юклама динамикаси

Иккала гуруҳ болаларида касаллик авж олган сари қонда ОИВ РНК концентрациясининг ортиб бориши кузатилган, бироқ иккала гуруҳда ҳам ВЮ кўрсаткичлари тенглашмади. Кузатув бошланганидан 30 ой ўтгандан кейин асосий гуруҳдаги ВЮ кўрсаткичлари қиёсий гуруҳнинг кўрсаткичларидан ўртача 2 марта ошди.

Шундай қилиб, перинатал ОИВ-инфекциясининг нохуш кўрсаткичлари ва вирусли юклама авж олиши суръатлари билан ажралиб туради, бу эса ўз навбатида касалликнинг салбий оқибатларининг юқори хавфини белгилаб, РВҚД ни янада эртароқ бошлаш мақсадга мувофиқлигини асослайди.

Диссертациянинг «Перинатал ОИВ-инфекцияси бўлган болаларда РВҚД самарадорлигини баҳолаш» деб номланган олтинчи бобида, у инфекция юқиши йўлини ҳисобга олиб, болаларда РВҚДни такомиллаштириш бўйича ёндошишларни ишлаб чиқишга бағишланган.

Бизнинг маълумотларимизга биноан, ОИВ билан зарарланган болаларни қамраб олиш даражаси жуда юқори бўлган – 222 бола (юқиш йўлидан қатъий назар) (69,8 %), улардан 125 перинатал инфекция билан зарарланган болалар ва 97 парентерал йўл билан зарарланган болалар. Лекин ушбу кўрсаткич ОИВ-ижобий болаларни РВҚДни қамраб олиш бўйича умумий манзарани акс эттирмайди, чунки тадқиқотга киритилган аксарият болалар шифохона шароитида даволанишда бўлиб, ОИВ-инфекциянинг мукамал клиникасига, ва шунга яраша, РВҚД ни тайинлашга клиник ва иммунологик кўрсатмаларга

эга бўлган. Кўпчилик болалар РВҚД ни 1 - 6 ой ва 6 - 12 ой давомида олган. Перинатал инфекция билан зарарланган болалар гуруҳида 12 ойдан ортиқ РВҚД ни олган беморлар миқдори 9,1% ни ташкил қилган, парентерал йўл билан зарарланган болалар гуруҳида эса бу кўрсаткич ундан юқори бўлиб, 27,3% ни ташкил қилган.

РВҚД ни олмаган беморлар миқдори асосий гуруҳда 33,2%, қиёсий гуруҳда – 24,2% ни ташкил қилди. Бу, биринчи навбатда, эрта болалик даврда (бу кўпинча инфекция билан перинатал зарарланиш йўлида кузатилади) РВҚД га яхши тарафдорликни таъминлаш мушкулроқ, айниқса оилада ижтимоий, молиявий ва бошқа муаммо ҳоллари мавжуд бўлиши билан тушунтирилади. Яқиндан бери кўпчилик РВҚ-препаратлар мамлакатга таблеткалар ва капсулалар шаклида олиб келиниш ҳолати ҳам муҳим аҳамиятга эга, болалар учун энг маъқул бўлган суюқ дори шаклларига чекланишлар бўлган, шу ҳам даволашга бўлган тарафдорликка салбий таъсир кўрсатган. Катта ёшдаги болаларда (парентерал йўл билан зарарланган болалар гуруҳи учун хос бўлган) РВҚД га тарафдорлик яхшироқ шаклланган, шунинг учун РВҚД бола ёши катта бўлган сари тайинланган.

Шунингдек, яқиндан бери ОИВ-билан зарарланган оналардан туғилган болаларда ОИВ ни эрта ташҳислаш учун ПЗР усулини қўллашга чекланишлар мавжуд бўлган. Шу сабабли, ОИВ-инфекциянинг якуний ташҳисини аниқлаш бола фақат 18 ойлик ёшга тўлганда имкони бўлган. Шу пайтгача бола диспансер назоратига “ОИВ га экспозиция қилинган” (гумон қилинган) шахс сифатида турган (яъни ОИВ бўйича перинатал алоқада бўлган). Шунга мувофиқ, ОИВ-инфекцияни тахмин қилишга имкон берувчи клиник белгилар мавжудлигида ҳам, ташҳиснинг якуний лаборатория тасдиғисиз, РВҚД ни фақат клиник кўрсатмалар бўйича тайинлашни амалга оширишнинг ҳеч қандай иложи бўлмаган. Шу сабабли, инфекция билан перинатал зарарланган болаларнинг бир қисмида РВҚД ни бошлаш кечиккан, яъни касалликнинг авж олган клиник босқичлари ривожланганида олиб борилган.

Болаларнинг аксарияти (86,4% асосий гуруҳда ва 87,6% қиёсий гуруҳда) таркибида тескари транскриптазининг нуклеозидли (ТТНИ) ва нонуклеозидли ингибиторлари (ТТНИИ) бўлган биринчи қатор схемасини олган. Жуда паст суръатлар билан таркибида протеаза ингибиторлари (ПИ) бўлган схемалар тайинланган, улар йирик чет эллик тадқиқотларнинг маълумотларига биноан, болалик ёшида энг афзал бўлган вариантлар бўлган. Перинатал йўл орқали ОИВ билан зарарланган, ОБООД учун ТТНИИ олган кичик ёшдаги болаларда кучли ифодаланган вирусли резистентлик кузатилган, бу эса кейинчалик невирапинни қўллаш билан ўтказилган биринчи қатор схемалари самарадорлигини пасайтирган.

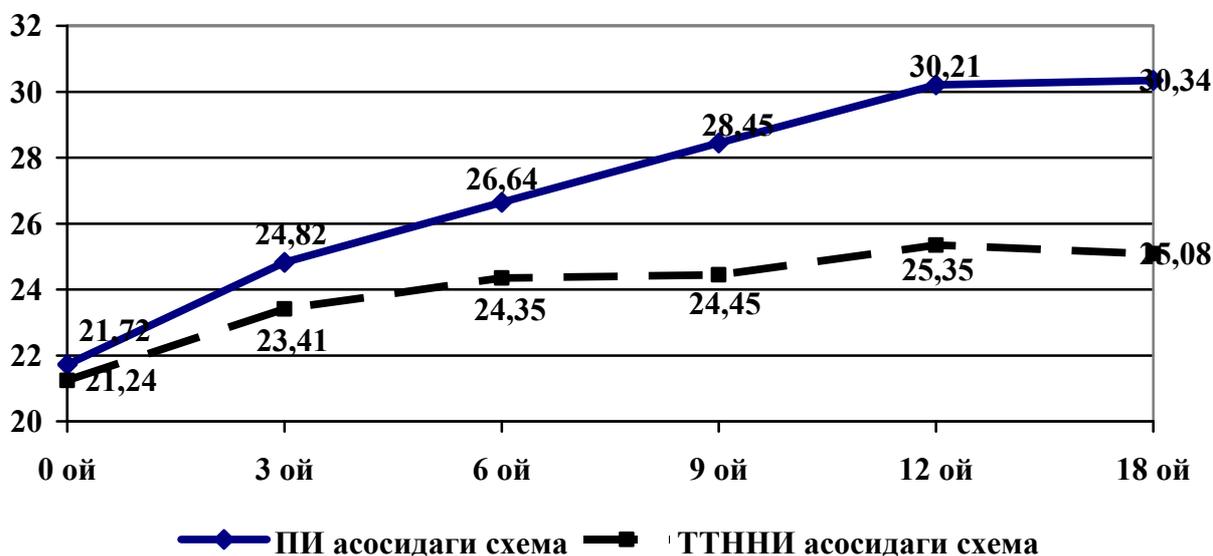
Шунинг учун, бизнинг тадқиқотимиз кейинги босқичи – ОБООД экспозицияси мақсадида РВҚ- препаратларини олган перинатал ОИВ-инфекцияси бўлган болаларда РВҚД нинг турли схемалари самарадорлигининг солиштирма таҳлили бўлган. Бунинг учун биз ПИ (Лопинавир/ритонавир) асосида РВҚД ни олган болаларнинг (асосий гуруҳ) ва ТТНИИ

(Невирапин) асосида РВҚД ни олган болаларнинг (қиёсий гуруҳ) кўрсаткичларини солиштирганмиз.

Дастлаб аксарият болаларда ОИВ-инфекциянинг 3 ва 4 босқичлари қайд қилинган, уларда кучли ифодаланган ва оғир даражали иммуносупрессия устун бўлган. Барча болаларда даволашни бошлашдан аввал аниқланадиган вирусли юкламалар (ВЮ) қайд қилинган, бунда кўрсаткичлар иккала гуруҳда ҳам қиёслана оладиган кўрсаткичлардир. Масалан, асосий гуруҳ болаларида ВЮ нинг бошланғич даражаси 649 202 нусха/мл ни ташкил қилган, қиёсий гуруҳда – 643 791 нусха/мл.

Иккала гуруҳ болаларида РВҚД бошланганидан ярим йил ўтиб даволанишга клиник жавоб кузатилган. Бироқ асосий гуруҳда (ПИ асосидаги РВҚД) бундай таъсир кучли ифодаланган, ОИВ инфекция клиник белгиларининг йўқлиги 65% беморларда қайд қилинган, қиёсий гуруҳда эса мазкур кўрсаткич пастроқ бўлган ва 45% ни ташкил қилган. Даволашнинг клиник самарадорлигини пасайиши ТТННИ асосидаги РВҚД ни олган болалар гуруҳида юқори бўлган ва 20% ни ташкил қилган (асосий гуруҳдаги 5% га нисбатан).

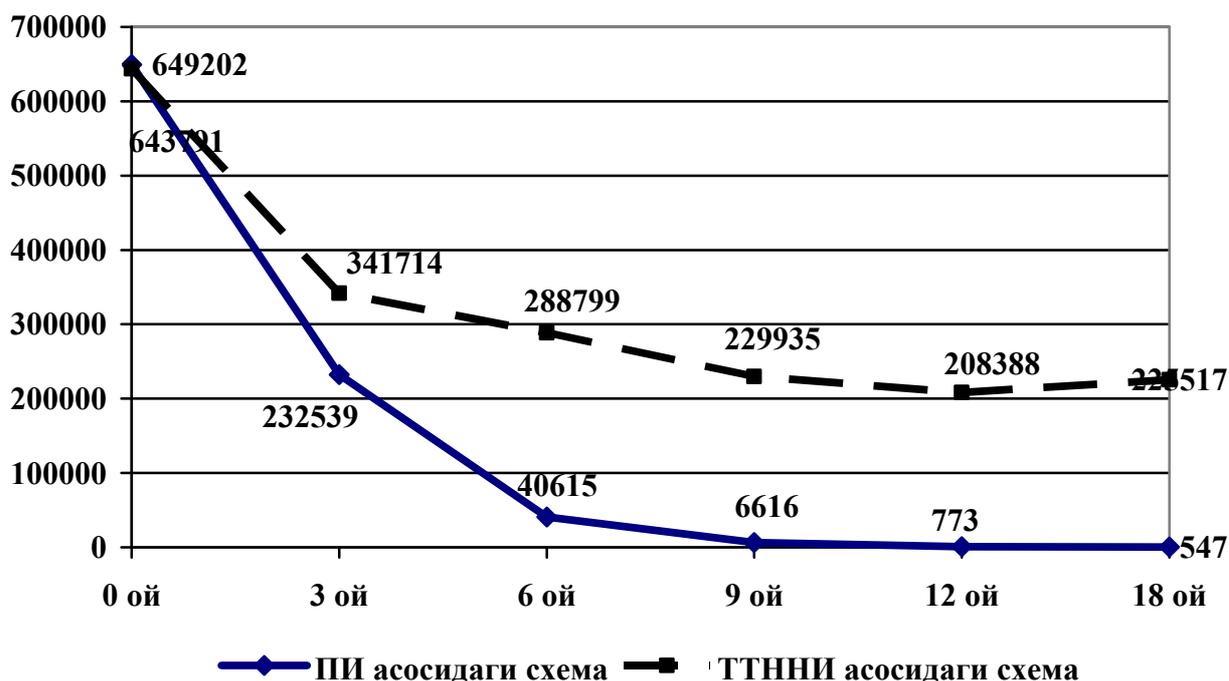
ПИ асосидаги РВҚД схемасини даволашнинг биринчи қатори сифатида олган болаларнинг асосий гуруҳида, кузатувнинг бутун даври давомида СД4 лимфоцитлари миқдорининг тўхтовсиз ўсиши белгиланган. Ниҳоят, кузатув тугашининг охирида умумий ўртача кўрсаткич арзимаган иммун танқислигига мувофиқ бўлган (8 расм).



8-расм. ПИ ва ТТННИ асосидаги РВҚД схемалари билан даволашда болаларда СД4 лимфоцитлар (% ларда) нисбий миқдорининг динамикаси

Қиёсий гуруҳда, кузатувнинг 6 ойдан бошлаб ва кейин асосий гуруҳдаги кўрсаткичлардан кучли четга силжишлар қайд қилинган. Кўрсаткичнинг ўртача қийматлари 24-25% чегарасида ошиб кетишга мойилликсиз ўзгариб турди ва ўртача даражага мувофиқ бўлди, бир қатор ҳолларда эса (2 бола – 10%) - иммун танқислигининг оғир даражасига дучор бўлган.

Янада аниқ натижалар вирусли юклама динамикасини таҳлил қилишда олинган (9-расм).



9-расм. ПИ ва ТТНИ асосидаги РВҚД схемалари билан даволашда болаларда вирусли юкламанинг (ОИВ РНК) динамикаси

ПИ асосидаги РВҚД ни олган болалар гуруҳида вирусли ўртача қийматининг пасайиши жадалроқ рўй берган, сезиларли фарқлар кузатувнинг 3 ойидаёқ кузатилган. Кузатувнинг 12 ойида ушбу гуруҳ болаларида вирусли юкламанинг умумий ўртача қиймати камида 1000 нуска/мл (ВЮ аниқланиши мумкин бўлган 2 бола ҳисобига) ни ташкил қилди. 18 та асосий гуруҳ болаларида (90%), даволашнинг 9 ойидан бошлаб, вирусли юкламанинг аниқланмайдиган даражаси кузатилган (500 нуска/мл дан камроқ).

Қиёсий гуруҳда, даволашга вирусологик жавоби бўлмаган болаларнинг солиштирма оғирлиги, юқорироқ бўлган. Даволаш жараёнида вирусли юкламанинг аниқланмайдиган даражасига 9 та бола (45%) эришмаган. Шунга боғлиқ равишда таққосланаётган гуруҳларда ОИВ нинг РНК концентрацияси ўртача қийматининг кўрсаткичи бўйича сезиларли фарқлар кузатилган. Масалан, кузатувнинг 6 ойидан бошлаб, ОИВ нинг РНК ўртача концентрацияси жами 288 799 – 225 517 нуска/мл чегарасида ўзгариб турган.

Ўтказилган таҳлил шуни кўрсатдики, ОИВ билан перинатал зарарланган ва ОБООД мақсадида РВҚ – препаратлари билан эрта экспозиция таъсири остига тушган болаларда, ТТНИ асосидаги РВҚД схемасига нисбатан ПИ асосидаги схематик - даволаш биринчи қаторининг энг самарали схемаси бўлди. Самарадорсизлик ҳолатлари, биринчи навбатда, ТТНИ гуруҳидан бўлган препаратларга ОИВ резистентлигининг шаклланиши билан тушунтирилади (улар билан болани туғилганда экспозицияси туфайли), ва бу ҳолат РВҚД схемасини қайта кўриб чиқишни ва алмаштиришни талаб

қилади, ҳамда салбий клиник таъсири ва самарадорлиги паст схемани олишга бўлган вақтни йўқотишдан ташқари, оқланмаган молиявий ҳаражатларга ҳам олиб келади.

ТТННИ ва ПИ гуруҳидаги дори воситаларига ОИВнинг резистентлигини ўрганишда туғилганда ТТННИ дори воситаси билан экспозиция килинган 23 нафар перинатал ОИВ билан зарарланган болаларнинг Лопинавир/ритонавирга сезувчанлик 100 % болаларда, улардан 10 нафар (41%) болаларда невирапинга юқори резистентлик кузатилган.

РВҚД схемасига ПИ гуруҳининг препаратини қўшиш қўшимча молиявий ҳаражатларга олиб келишини ҳисобга олиб, биз томондан ушбу ёндашишни амалиётга татбиқ қилишнинг иқтисодий самарадорлиги таҳлил қилинган.

Ҳисоб-китоб учун ЖССТ экспертлари тавсия қилган ҳаражатлар самарадорлиги ошиши коэффицентининг таҳлил усули (инкрементал коэффицент «ҳаражатлар-самарадорлик» (incremental cost-effectiveness ratio / CER<sub>incr</sub>) қўлланилган, у янада самарали ва жуда қиммат технологиядан фойдаланишда қўшимча натижага эришиш учун зарар бўлган қўшимча маблағлар миқдорини кўрсатади, ёки, бошқача қилиб айтганда, қўшимча маблағлар ва қўшимча натижа нисбатини.

Мазкур таҳлил асосида ҳаражатлар самарадорлиги ошиши коэффицентининг – CER<sub>incr</sub> ҳисоб китоби ётади ва қуйидаги формула бўйича амалга оширилади:

$$CER_{incr} = \frac{C_1 - C_2}{Ef_1 - Ef_2}$$

$C_1$  ва  $C_2$  – биринчи (ТТННИ асосидаги) ва иккинчи (ПИ асосидаги) даволаш схемаларига бўлган ҳаражатлар;  $Ef_1$  ва  $Ef_2$  – биринчи (ТТННИ асосидаги) ва иккинчи (ПИ асосидаги) даволаш схемаларидаги самарадорлик, тегишли равишда.

Таҳлилни ўтказишда, самарадорлик мезони сифатида, 1 мл қон плазмасида 500 нусхадан кам бўлган вирусли юкламанинг аниқланмайдиган даражасига эришиш эҳтимоли ҳисобга олинган.

Бир йиллик даволаш курсининг клиник-иқтисодий таҳлили ўтказилган.

РВҚ – препаратлар дозасини ҳисоблаш учун, 1 дан 2 ёшгача бўлган (12 ойдан 23 ойгача) (ЖССТ, 2005), болаларнинг ҳар ойлик бўйи/вазни ўртача кўрсаткичлари олинган, улар асосида стандарт формула бўйича бола тана сатҳининг майдони (Невирапин дозасини аниқлаш учун) ҳисоблаб чиқилган. РВҚ-препаратлар суюқ дори шаклларида қўлланилган (болалар ёшини ҳисобга олиб).

РВҚ – препаратлар дозасининг ҳисоб-китоби «Болалардаги ОИВ/ОИТС да тиббий ёрдам кўрсатиш» Миллий клиник протоколнинг йўриқномалари ва тавсияларига (ССВ нинг 30.03.2012 йилдаги 88-сонли «ОИВ-инфекцияси бўйича ЖССТнинг мослаштирилган миллий баённомаларни жорий қилиш тўғрисида» ги буйруққа 5-илова) га мувофиқ амалга оширилган.

Ҳисоб-китоб қуйидагича амалга оширилган:

$$CER_{incr} = \frac{4793333 - 984393}{11 - 18} = 72151$$

Олинган натижа, ОИВ билан перинатал зарарланган ва ОБООД мақсадида РВҚ – препаратлари билан экспозиция таъсири остига тушган болаларда РВҚД нинг юқори самарадорлигига эришиш учун, ПИ киритилган янада қиммат схемани жорий қилишда ҳар йили 1 болага **72151** сўм (бир ойда ўртача тахминан 6 000 сўм) миқдоридаги кўшимча маблағлар зарурлигини тақозо этади.

Иккала қиёсланадиган схемалар учун препаратларни сотиб олишдаги фарқ дастлаб **505060** сўмни ташкил қилганлигини ҳисобга олиб, **72151** сўмни ташкил қилувчи харажатлар самарадорлиги ошиши коэффицентининг ҳисоб-китобини эътиборга олган ҳолда, таклиф қилинаётган усулнинг иқтисодий фойдасини яққол кўриш мумкин, қайсики юқори нархига қарамасдан, ОИВ-билан зарарланган болаларни даволашда янада юқори клиник ва иқтисодий натижага эришишга имкон беради.

Юқорида баён этилганларни ҳисобга олиб, перинатал йўл орқали ОИВ билан зарарланган болаларга РВҚД биринчи қаторининг маъқул бўлган схемаси сифатида протеаза ингибиторлари асосидаги схема тавсия қилинади.

Шундай қилиб, биз томондан перинатал ОИВ-инфекция хавфининг омиллари, кечишининг ўзига хос хусусиятлари, ҳамда унинг эрта ташҳисоти ва давосини такомиллаштириш ўрганишга бағишланган мажмуали тадқиқот ўтказилган. Олинган маълумотлар халқаро тадқиқотларнинг натижалари билан мувофиқдир ва РВҚД бўйича тиббий хизматлар сифатини оширишга, ОИВ- билан зарарланган болаларнинг тирик қолиши кўрсаткичларини ва ҳаёти сифатини яхшилашга имкон беради.

## ХУЛОСА

Перинатал ОИВ инфекцияси» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди.

1. Ўзбекистон Республикасида ОИВ билан зарарланишнинг перинатал йўли ҳали ҳам қайд қилинмоқда, бунда унинг пасайишга бўлган мойиллиги кузатилмоқда (2010 йилдаги 6,3% дан 2016 йилдаги 0,3% гача), бу – ОИВ нинг онадан болага ўтишини олдини олиш дастурини самарали жорий қилиш натижасидир.

2. ОИВ перинатал трансмиссиясининг етакчи хавф омиллари – ҳомиладор аёлда ОИВ - мақомининг кеч верификацияси, ҳомиладор аёлнинг парентерал йўл билан зарарланиши (наркотиклардан инъекция кўринишда фойдаланиш), туғруқ пайтига вирусли юкламанинг юқори даражаси, ҳомиладорлик ва туғруқ пайтида РВҚ-препаратларини қабул қилмаганлик ёки уларни қабул қилишга тарафдорликнинг паст даражаси, янги туғилганларни кўкрак билан эмизиш.

3. Янги туғилган чақалоқларнинг ОИВ билан она қорнида зарарланишининг тахминий дифференциал белгилари бўлиб, тана вазни, бош ва

кўкрак қафаси айлана ўлчами кўрсаткичларининг ёшга доир меъёрларидан орқада қолиши, ҳамда туғилгандан кейинги 1 ва 5 дақиқада Апгар шкаласининг паст кўрсаткичлари билан ифодаланувчи мослашувчанлик имкониятларининг пасайиши.

4. ОИВ билан зарарланишнинг перинатал йўли учун - онкопатология ривожланишининг юқори хавфи, юрак-қон томирлар тизими, марказий нерв тизими ва нафас олиш тизимининг оғир зарарланишлари, ўсиш ва ривожланишнинг кечикиши билан боғлиқ бўлган, ОИВ нинг тез авж олиши ва тезлашган босқичларининг ривожланиши билан кечувчи касалликнинг прогностик энг ёмон варианты хосдир.

5. Перинатал ОИВ-инфекциянинг табиий кечишида (РВҚД йўқлигида), парентерал йўл билан зарарланишдан фарқли, иммуносупрессиянинг оғир даражаси жуда тез ривожланади (зарарлангандан кейин 1 йил давомида) ва қонда ОИВ РНК нинг концентрацияси ўсади, ва бу ҳолат касаллик авж олишининг юқори суръатларига сабаб бўлади.

6. ОБООД мақсадида туғилганидан РВҚ – препаратлари билан экспозиция таъсири остига тушган, перинатал ОИВ-инфекцияси бўлган болаларда ТТННИ асосидаги схемалар самардорлигининг паст даражаси кузатилади, бу ТТННИ га вирус резистентлигининг шаклланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

7. ОБООД мақсадида туғилганидан ТТННИ гуруҳидан бўлган РВҚ – препаратларининг экспозицияси таъсири остига тушган, перинатал ОИВ-инфекцияси бўлган болаларда РВҚД схемасига ПИ қўшиш, даволашнинг клиник, иммунологик ва вирусологик самарадорлигини оширади. РВҚД нинг биринчи қаторига ПИ қўшиш, энг кам молиявий маблағлар киритилишини талаб қилувчи иқтисодий жиҳатдан асосланган аралашув ҳисобланади (бир йилда 1 болага 72 151 сўм).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ  
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**ХУДАЙКУЛОВА ГУЛЬНАРА КАРИМОВНА**

**ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ**

**14.00.10 – Инфекционные болезни**

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

**Ташкент – 2017**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.1.DSc/Tib8**

Диссертация выполнена в Ташкентской Медицинской Академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском) размещен на веб-странице по адресу [www.tma.uz](http://www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный консультант:** **Туйчиев Лазиз Надирович**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:** **Мусабаев Эркин Исакович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Атабеков Нурмат Сатиниязович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Шамансурова Эльмира Аманнулаевна**  
Доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова (Российская Федерация)**

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. в \_\_ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской Академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+998 71) 1507825, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской Медицинской Академии (зарегистрировано за № \_\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.  
(протокол рассылки № \_\_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.)

**А. Г. Гадаев**  
Председатель научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.м.н., профессор

**Б. Х. Шагазатова**  
Ученый секретарь научного совета  
по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

**Т.А. Даминов**  
Заместитель председателя научного семинара  
при научном совете по присуждению ученых степеней,  
д.м.н., профессор, академик АН РУз

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире ВИЧ-инфекция (инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека) остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения, охватывающей все слои населения. По данным объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу UNAIDS, за все время эпидемии глобально зарегистрировано 78 миллионов случаев ВИЧ-инфекции, в 2016 году в мире насчитывалось 36,7 млн ВИЧ-инфицированных, из них 1,8 млн – дети в возрасте до 15 лет<sup>1</sup>.

С первых дней независимости в целях повышения качества оказания медицинской помощи детям, снижения числа новых случаев инфицирования ВИЧ в Республике Узбекистан проводятся целенаправленные клинико-организационные мероприятия, в том числе успешно реализуется Национальная программа профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР), которая позволила снизить случаи перинатального инфицирования детей ВИЧ до уровня менее 2%, а также снизить показатели детской смертности в 3,1 раза.

В мировой медицинской практике проблема повышения качества медицинских услуг для ВИЧ-инфицированных детей, в том числе инфицированных перинатальным путем, связана с необходимостью разработки таких научных проблем, как: выявление ведущих факторов риска перинатальной трансмиссии ВИЧ и разработка эффективных вмешательств по их устранению; совершенствование алгоритма ранней диагностики ВИЧ-инфекции в периоде новорожденности; выявление характерных закономерностей динамики клинических, иммунологических и вирусологических показателей у детей с различными путями инфицирования ВИЧ; изучение профиля резистентности ВИЧ к различным комбинациям АРВ-препаратов у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией; оптимизация тактики антиретровирусной терапии (АРВТ) у детей в зависимости от пути инфицирования; совершенствование стратегии профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку, а также предотвращение нозокомиальных вспышек ВИЧ среди детей; внедрение в практику учреждений здравоохранения современных методов диагностики, лечения и реабилитации у детей при перинатальном пути инфицирования ВИЧ.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Законе Республики Узбекистан № ЗРУ-353 от 23 сентября 2013 г. «О противодействии распространению заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция)» и Постановлении Президента Республики Узбекистан от 26 декабря 2008 года № ПП-1023 «О дополнительных мерах по повышению эффективности противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Республике Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

---

<sup>1</sup> Global AIDS Update, UNAIDS, 2016

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

**Обзор международных научных исследований по теме диссертации<sup>2</sup>.**

Научно-исследовательские работы, направленные на изучение клинико-иммунологических и вирусологических особенностей перинатальной ВИЧ-инфекции, проводятся в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в Johns Hopkins University (США); University of the Witwatersrand (ЮАР); Pediatric Institute (Малайзия); Mahidol University (Таиланд); The University of New South Wales (Австралия); Columbia University (США); University of KwaZulu-Natal (ЮАР); Stellenbosch University (ЮАР); Institute of Child Health (Великобритания); Florence University (Италия); Emilio Ribas Institute of Infectious Diseases (Бразилия); University of Milan (Италия); University of Padua (Италия); Free University of Brussels (Бельгия); University of Barcelona (Испания); в Иркутском Государственном Медицинском Университете (Россия); в Научно-исследовательском институте Вирусологии и Ташкентской медицинской академии (Узбекистан).

В результате проведения научных исследований по изучению факторов риска перинатальной трансмиссии, а также особенностей течения перинатальной ВИЧ-инфекции, были получены важные научные результаты, а именно: установлены уровни вертикальной трансмиссии ВИЧ при проведении и при отсутствии профилактических вмешательств (Centers for Disease Control and Prevention (США), выделен ряд факторов риска, влияющих на уровень вертикальной трансмиссии (University of British Columbia, (США); University College (Великобритания); Public Health Directorate (Румыния); Johns Hopkins University (США); University of the Witwatersrand (ЮАР), разработана стратегия профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (WHO, UNICEF, CDC, UNFPA). Изучаются особенности течения ВИЧ у детей в зависимости от пути передачи инфекции, детально обсуждаются вопросы о сроках начала АРВТ и тактике при выборе схем у детей, сравнительная эффективность различных схем АРВТ у детей, причины формирования резистентных штаммов ВИЧ, приводящих к неэффективности лечения (Unité INSERM 593, Bordeaux, (Франция); Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Foundation; Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hepatitis virales (ANRS); Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG); International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network (ИМПААСТ)).

В мире в сфере изучения ВИЧ-инфекции у детей проводятся исследования по ряду приоритетных направлений, в том числе: выявление возможных факторов риска перинатальной трансмиссии на региональном уровне с целью совершенствования комплекса профилактических мероприятий, раннее вы-

---

<sup>2</sup> Обзор международных научных исследований по теме диссертации. [www.who.int](http://www.who.int); [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), [www.highwire.org](http://www.highwire.org), <http://www.cochranelibrary.com>; <http://www.rsl.ru>; <http://www.biomedcentral.com>.

явление ВИЧ у ребенка и, следовательно, раннее начало лечения, а также совершенствование подходов к выбору тактики АРВТ, направленных на снижение риска формирования резистентности к АРВ - препаратам, повышение продолжительности и качества жизни ВИЧ- инфицированных детей.

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время в зарубежной литературе широко освещены вопросы выявления и нивелирования факторов риска перинатальной трансмиссии (De Cock K. M., 2000; Nduati R., 2000; Coutoudis A., 2001; Kreitchmann R., 2004; Barker P. M., 2012 ). Крайне скудно представлены аспекты влияния ВИЧ на организм ребенка во внутриутробном периоде (Hofer C. B., 2009). Большое число исследований посвящено вопросам тактики АРВТ в детском возрасте. Так, в проведенном в ЮАР рандомизированном исследовании CHER (Children with HIV Early Antiretroviral Therapy), показано, что откладывание начала АРВТ у детей сопровождалось повышением смертности (16% по сравнению с 4%) (Violari A., 2008). В последние годы в зарубежной литературе появились публикации, посвященные вопросам формирования у перинатально инфицированных детей лекарственной резистентности ВИЧ к препаратам из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), воздействию которых дети подвергались при рождении в целях ППМП (Arrive E., 2007; Lockman S., 2007; Muslime V. 2009).

До настоящего времени в Республике Узбекистан не проводилось комплексных исследований перинатальной ВИЧ- инфекции. Имеется только одно исследование, посвященное вопросам педиатрической ВИЧ- инфекции, однако в нем не учитывается путь инфицирования ребенка и оно в большей мере посвящено внедрению мультидисциплинарного подхода при оказании помощи ВИЧ- инфицированным детям (Ким О.В., 2012).

Однако остаются недостаточно изученными вопросы оптимальных сроков начала профилактических мероприятий во время беременности, не выделены дифференциальные клинические признаки ВИЧ у новорожденных. Среди исследователей нет единого мнения об особенностях течения ВИЧ у перинатально инфицированных детей и, следовательно, противоречивы данные о сроках начала и выборе схем АРВТ, необходима разработка алгоритма тактики терапии у данного контингента больных.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа проводилась в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии «Изучение особенностей этиологии, патогенеза, течения и исходов, совершенствование диагностики, лечения и профилактики распространенных вирусных и бактериальных инфекций у детей с учетом некоторых факторов внешней среды» и в рамках прикладного грантового проекта АДСС 15.27.2 «Разработка алгоритма ведения и лечения детей с перинатальной ВИЧ- инфекцией».

**Цель исследования:** Разработать комплекс диагностических, лечебных и профилактических мероприятий при перинатальной ВИЧ-инфекции у детей на основании изучения клинико-иммунологических и вирусологических особенностей течения заболевания.

### **Задачи исследования:**

изучить удельный вес перинатального пути инфицирования ВИЧ в Республике Узбекистан и выявить основные факторы риска, влияющие на перинатальную трансмиссию ВИЧ;

установить особенности течения периода новорожденности у детей с реализовавшейся перинатальной передачей ВИЧ;

выявить структуру и характер течения оппортунистических заболеваний и ко-инфекций, а также провести оценку физического и психомоторного развития детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией;

установить закономерности изменений иммунологических и вирусологических показателей в динамике течения ВИЧ-инфекции при перинатальном инфицировании;

оценить эффективность схем высокоактивной антиретровирусной терапии и их влияние на динамику клинико-иммунологических и вирусологических показателей детей, инфицированных ВИЧ перинатально;

разработать комплекс профилактических, диагностических и лечебных мероприятий при перинатальной ВИЧ-инфекции у детей.

**Объект исследования:** 610 пациентов, из которых 148 пар «ВИЧ-инфицированная беременная женщина – ее новорожденный» (в ходе исследования 1 ребенок выпал из наблюдения) и 315 ВИЧ-инфицированных детей (187 перинатально-инфицированных детей и 128 – парентерально-инфицированных детей).

**Предметом исследования** была венозная кровь и сыворотка крови для изучения иммунологических и вирусологических показателей.

**Методы исследования.** Для решения задач и достижения целей исследования в работе были использованы общеклинические, серологические, иммунологические, вирусологические, антропометрические, статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые в Республике Узбекистан дана комплексная клиническая, иммунологическая и вирусологическая характеристика ВИЧ-инфекции у детей при перинатальном инфицировании;

определены основные факторы риска (как со стороны матери, так и со стороны ребенка), влияющие на частоту вертикальной трансмиссии ВИЧ, и разработаны рекомендации по совершенствованию профилактических мероприятий в рамках стратегии ППМР;

установлены характерные клинические проявления периода новорожденности у перинатально инфицированных детей, позволяющие в раннем неонатальном периоде заподозрить факт внутриутробного инфицирования и своевременно инициировать мероприятия по ранней диагностике ВИЧ;

установлена распространенность, структура, закономерности манифестации основных оппортунистических заболеваний и ко-инфекций, особенности физического и нервно-психического развития у детей, инфицированных ВИЧ перинатально;

выявлены закономерности динамики иммунологических и вирусологических параметров при естественном течении ВИЧ - инфекции и в ходе проведения АРВТ;

проанализирована эффективность различных схем АРВТ у детей с перинатальной ВИЧ - инфекцией, подвергавшихся при рождении воздействию АРВ препаратов с целью ППМР, и разработан дифференцированный подход к выбору тактики лечения;

с учетом, обнаруженных в ходе исследования клинических, иммунологических и вирусологических особенностей течения перинатальной ВИЧ-инфекции, усовершенствован комплекс диагностических и терапевтических мероприятий, направленный на улучшение качества жизни ВИЧ-инфицированных детей.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

обосновано раннее начало комплекса профилактических мероприятий по профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ (до беременности либо начиная с 1 триместра беременности);

разработаны клинические критерии раннего тестирования на ВИЧ методом ПЦР у новорожденных, рожденных от матерей с неизвестным ВИЧ- статусом;

обоснован пересмотр сроков начала и показаний к АРВТ у перинатально инфицированных детей (на 1 году жизни независимо от клинической стадии заболевания по классификации ВОЗ или количества CD4+ лимфоцитов).

предложен дифференцированный подход в подборе схемы АРВТ у перинатально инфицированных детей с учетом полученной при рождении АРВ - профилактики.

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность результатов исследования определяется применением апробированных теоретических и практических подходов и методов; достаточным объемом выборки больных; достоверность результатов подтверждена примененными в исследованиях современными, взаимодополняющими клиническими, иммунологическими и вирусологическими и статистическими методами. Использование разных методов позволило установить наиболее значимые факторы риска передачи ВИЧ от матери ребенку, а также характерные закономерности течения перинатальной ВИЧ у детей разных возрастных групп. Сопоставление полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, обоснованность выводов и заключения подтверждает достоверность полученных результатов.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость полученных результатов заключается в научном обосновании важности выявления основных факторов риска трансмиссии ВИЧ от матери ребенку и разработки мер по их нивелированию; установления основных клинических маркеров, позволяющих практическим врачам на ранних этапах заподозрить внутриутробное инфицирование ВИЧ; выделения клинических, иммунологических и вирусологических особенностей течения

ВИЧ у детей, инфицированных перинатальным путем; оценки эффективности схем АРВТ у детей с учетом полученной при рождении АРВ- профилактики.

Практическая значимость работы заключается в том, что разработан и предложен для внедрения в практику усовершенствованный подход к выбору тактики АРВТ у детей с перинатальной ВИЧ- инфекцией, что позволило повысить клиническую, иммунологическую и вирусологическую эффективность лечения, снизить риск формирования резистентности ВИЧ к АРВ- препаратам.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов изучения перинатальной ВИЧ- инфекции:

разработаны и утверждены методические рекомендации «Повышение эффективности антиретровирусной терапии у детей с перинатальной ВИЧ- инфекцией путем дифференцированного подхода к подбору схем антиретровирусных препаратов» (справка Министерства здравоохранения № 8 н-д/2 от 01.02.2016 г.). Настоящие рекомендации позволили усовершенствовать подходы к выбору схем АРВТ у детей с учетом пути инфицирования и полученной ранее АРВ- профилактики.

рекомендации и предложения внедрены в лечебный процесс Андижанского, Джизакского и Хорезмского областных центров по борьбе со СПИДом, после чего предложенная методика включена в приказ МЗ РУз № 81 от 04.03.2015 г. «ОИВ инфекцияси бўйича миллий клиник протоколларни амалиётга тадбиқ этиш тўғрисида» (Приложение № 2 - Сводный Национальный клинический протокол «Использование АРВ - препаратов для лечения и профилактики ВИЧ - инфекции», справка Министерства здравоохранения № 8-д-з/83 от 04.11.2016 г.). Настоящие рекомендации позволили повысить эффективность АРВТ, а также снизить риск формирования резистентности к АРВ- препаратам в 4,5 раза.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе, на 6 международных и 8 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 42 научные работы, из них 16 научных статей, в том числе 14 - в республиканских и 2 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 185 страницах, состоит из введения, шести глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, сформулированы цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость результатов работы, приводятся сведения о внедрении в практику результатов исследования, данные по опубликованным работам и структуре диссертации.

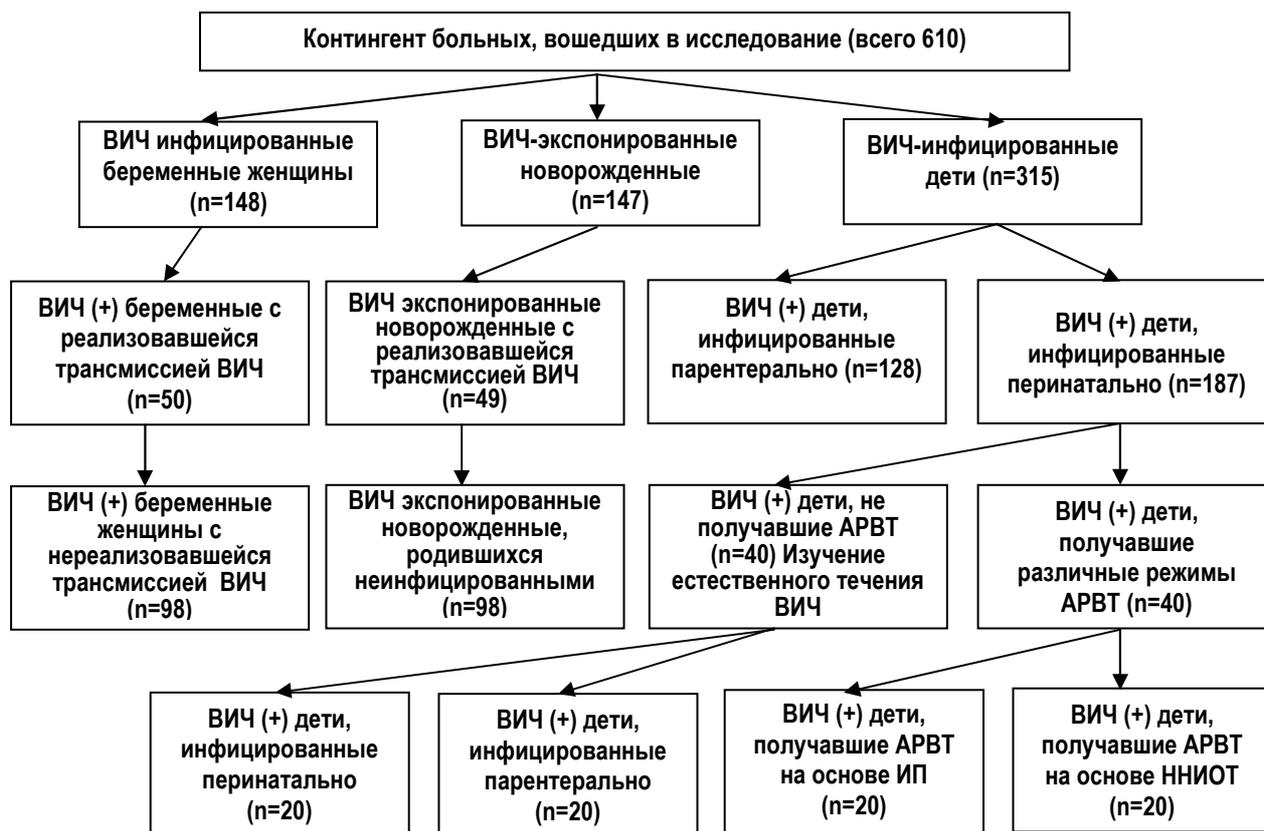
В первой главе диссертации **«Современные аспекты перинатального инфицирования ВИЧ у детей»** проанализированы современные данные об эпидемиологии ВИЧ-инфекции среди женщин и детей, причинах и факторах риска перинатальной трансмиссии ВИЧ, особенностях течения периода новорожденности у детей с перинатальным контактом по ВИЧ, клинико-иммунологических и вирусологических особенностях течения перинатальной ВИЧ-инфекции, современных подходах в лечении ВИЧ у детей, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Характеристика клинического материала и методов исследований»** описаны материал и методы исследования. Исследование проводилось в период 2007-2016 гг. Сбор клинического материала осуществлялся на базе родовспомогательного комплекса РСНПМЦ Педиатрии (2007 - 2011 гг), отделения ВИЧ-инфекции НИИ Вирусологии МЗ РУз (2007 - 2016 гг.), а также на базе Республиканского центра по борьбе со СПИДом (2007 - 2016 гг).

Объектом исследования явились данные 610 пациентов, включая беременных, их новорожденных и ВИЧ-инфицированных детей (рис. 1).

Общий дизайн исследования – обсервационное лонгитудинальное.

В зависимости от поставленных целей и задач, в работе были применены различные типы исследований: 1) для анализа факторов риска перинатальной трансмиссии ВИЧ во время беременности, родов и в постнатальном периоде – «случай-контроль»; 2) для выявления дифференциально-диагностических клинических признаков, характеризующих период новорожденности при перинатальной ВИЧ-инфекции, а также выявления характерных клинических, иммунологических и вирусологических особенностей перинатальной ВИЧ-инфекции – кросс-секционное исследование; 3) для изучения динамики иммунологических и вирусологических параметров при естественном течении перинатальной ВИЧ-инфекции у детей, а также для проведения сравнительного анализа эффективности различных схем АРВТ – когортное проспективное исследование.



**Рис.1. Распределение пациентов на группы наблюдения**

В исследовании применялись методики, рекомендованные ВОЗ и регламентированные Национальным клиническим протоколом оказания помощи при ВИЧ-инфекции у детей (приложение к приказу МЗ РУз № 88 от 30.03.2012 года «О внедрении адаптированных национальных протоколов ВОЗ по ВИЧ-инфекции»).

Верификация ВИЧ статуса проводилась стандартным методом ИФА с последующим подтверждением методом иммунного блота. Исследование уровня иммуносупрессии по показателю CD4+ лимфоцитов проводилось методом проточной цитофлуометрии. Выявление провирусной ДНК ВИЧ и исследование концентрации РНК ВИЧ проводилось методом ПЦР в реальном времени (PCR Real Time).

При проведении оценки физического и психомоторного развития детей использовались Стандартные показатели развития ребенка (то есть длина тела/рост-возраст, масса тела-возраст, масса тела-длина тела, масса тела-рост и индекс массы тела (ИМТ)-возраст), измерение которых проводилось в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

С целью изучения резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам проводилось секвенирование генома ВИЧ в регионе POL (на базе лаборатории молекулярно-генетических и культуральных исследований НИИ Вирусологии)

В работе использованы стандартные методы математической статистики с применением пакета программ Microsoft Excel с использованием языка программирования VBA.

Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий ( $F$  – критерий Фишера). Для оценки статистической значимости рассчитанных критериев использовались показатели и таблицы критических значений для приемлемых уровней значимости ( $P$ ). За статистически значимые изменения приняты четыре основных уровня значимости: высокий –  $P < 0,001$ , средний –  $P < 0,010$ , низкий (предельный) –  $P < 0,050$ , незначимый (недостовверный) –  $P > 0,050$ . Статистическая значимость для качественных величин вычислялась с помощью  $\chi^2$  критерия (хи-квадрат) и z-критерия (Гланц С., 1998)

Для отдельных факторов риска рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ). Для оценки значимости ОШ рассчитывали границы 95% доверительного интервала (ДИ).

В третьей главе диссертации «Анализ факторов риска перинатальной трансмиссии ВИЧ» проведен анализ статистических данных Республиканского центра по борьбе со СПИДом по детекции ВИЧ у беременных женщин и удельному весу перинатального пути инфицирования (рис. 2). Пик регистрации этих показателей пришелся на 2009-2011 гг. Это связано с внедрением в 2006 г. стратегии профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР), предусматривающей, прежде всего, повышение охвата беременных и детей тестированием на ВИЧ.

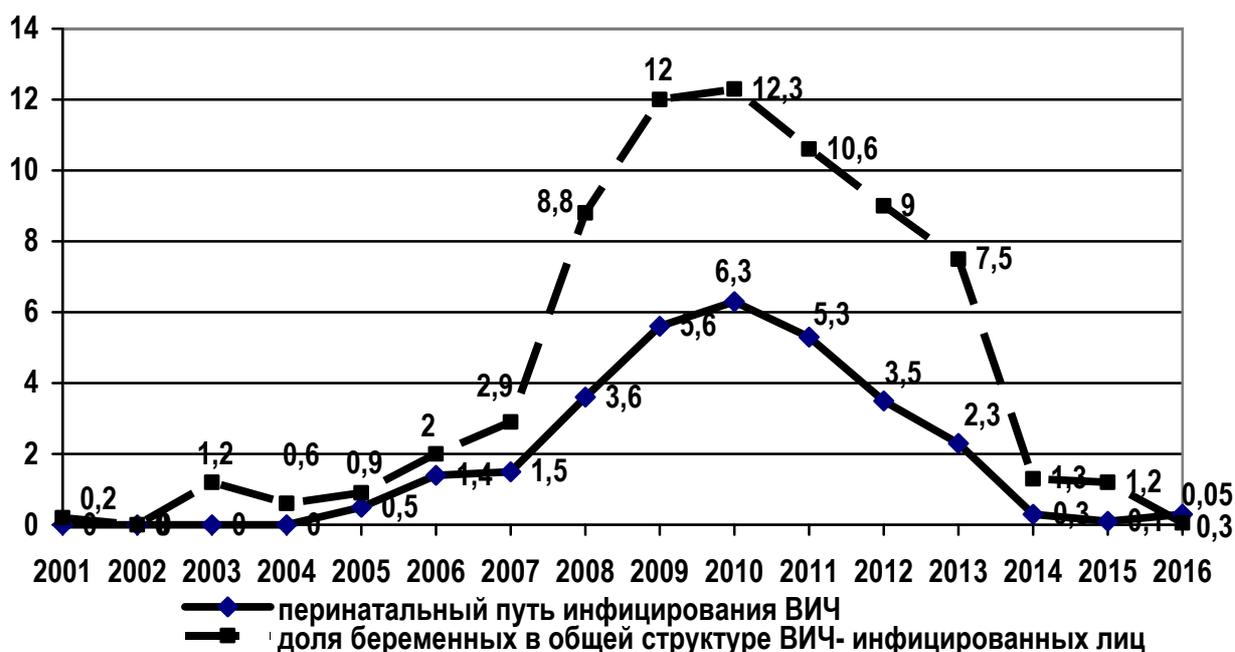


Рис. 2. Динамика регистрации ВИЧ-инфицированных беременных и перинатального пути инфицирования ВИЧ в Республике Узбекистан

Благодаря успешному внедрению стратегии ППМР, в последние годы отмечается отчетливая тенденция к снижению перинатального пути инфицирования детей ВИЧ, доля которого не превышает 1%.

Однако, ввиду особенностей эпидемиологической ситуации в регионе (высокий уровень трудовой миграции населения в страны с неблагоприятными показателями по ВИЧ, высокие показатели регистрации ВИЧ среди уязвимых групп населения и др.), опасность возрастания роли вертикального пути инфицирования сохраняется. Это требует постоянного совершенствования существующих профилактических вмешательств, в основе которых лежит выявление и устранение возможных факторов риска перинатальной трансмиссии ВИЧ.

В этой связи, нами предпринято исследование по выявлению наиболее значимых факторов риска перинатальной трансмиссии ВИЧ в периоде беременности, родов и послеродовом периоде (вскармливание).

Анализ данных акушерского анамнеза показал, что у ВИЧ-инфицированных беременных женщин с 4 и более беременностью по счету вероятность передачи инфекции ребенку выше практически в 2 раза (ОШ=1,943 (95% CI 0,920-4,103), а также преждевременные роды/выкидыши в анамнезе ассоциированы с повышенным риском перинатальной трансмиссии ВИЧ, повышая вероятность ее реализации в 2 раза (ОШ=2,092 (95% CI 0,955-4,580). При анализе данных, относящихся к периоду настоящей беременности, выявлено, что в случае развития хориоамнионита вероятность перинатальной трансмиссии ВИЧ повышается в 1,5 раза (ОШ=1,505 (95% CI 0,654÷3,463).

Согласно нашим данным, у ВИЧ-позитивных беременных женщин, дети которых родились инфицированными, удельный вес парентерального пути передачи ВИЧ был практически в 2 раза выше - 22% против 10,2% в группе сравнения, причем он ассоциировался в большей мере с употреблением наркотиков (8% в основной группе против 2% в группе сравнения). Однако статистический анализ не показал достоверных различий ( $P > 0,05$ ).

У женщин с реализовавшейся перинатальной трансмиссией продвинутые стадии ВИЧ регистрировались чаще (3 стадия – у 70% и 4 стадия – у 6%, против 35,7% и 2% соответственно) ( $P < 0,001$ ). У большинства обследованных нами женщин (77,6%), дети которых родились неинфицированными, регистрировалось незначительное снижение уровня CD4+ лимфоцитов (350-500 кл/мкл) ( $P < 0,001$ ) либо нормальные их значения (выше 500 кл/мкл) ( $P < 0,05$ ), тогда как в основной группе этот показатель составлял всего 20%. Это объясняется низким уровнем охвата женщин основной группы АРВП, а также низкой приверженностью к приему препаратов, что и явилось причиной выраженного угнетения иммунного ответа и, следовательно, созданию благоприятных условий для усиленной репликации вируса и его трансмиссии новорожденному.

Наши исследования показали, что одним из ключевых факторов риска перинатальной трансмиссии является концентрация РНК ВИЧ у беременной на момент родов (рис. 3).



Рис. 3. Показатели концентрации РНК ВИЧ у беременных на момент родов

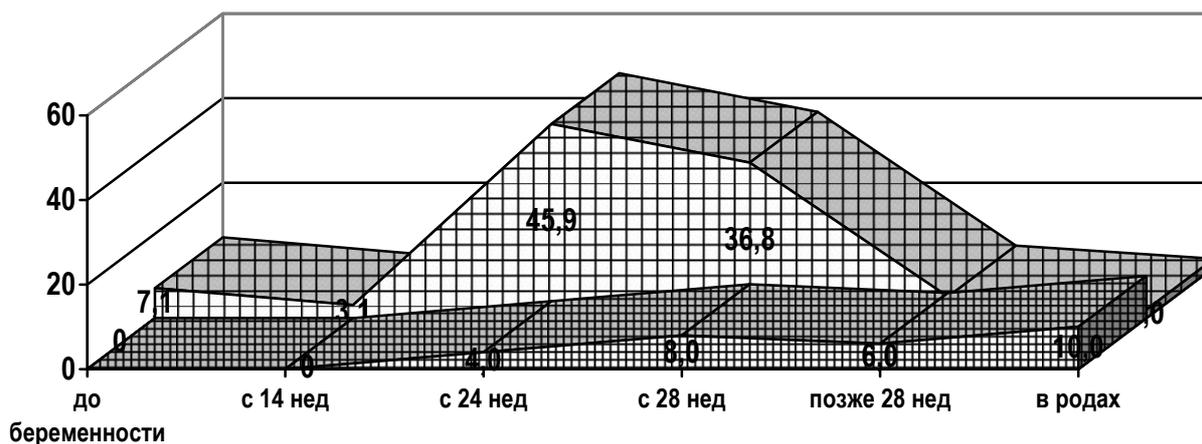
По нашим данным, уровень концентрации вируса 1000-10000 является пороговым значением, при превышении которого резко возрастает риск вертикальной передачи ВИЧ. Более половины женщин (62%) основной группы имели ВН в пределах от 50 000 копий и выше.

Наши исследования с высокой степенью статистической достоверности показали, что риск перинатальной трансмиссии ВИЧ ассоциируется с поздней детекцией положительного ВИЧ-статуса у беременных (в 3 триместре и в родах) ( $P < 0,001$ ). В основной группе поздняя верификация ВИЧ статуса имела место в половине случаев, тогда как в группе сравнения этот показатель составил лишь 3,1% (3 беременные женщины). Позднее выявление ВИЧ обуславливало позднее начало АРВП и, следовательно, высокий риск трансмиссии вируса от матери ребенку.

В нашем исследовании все женщины, родившие неинфицированных детей, получали АРВ-профилактику либо АРВ-терапию, начиная прием на различных сроках беременности либо до родов. В основной группе АРВП получила лишь каждая четвертая женщина (28% наблюдаемых), что, несомненно, оказало влияние на частоту вертикальной трансмиссии ВИЧ.

Срок начала курса АРВП также имел значение (рис. 4).

В группе беременных с нереализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ 49% женщин начали прием АРВП с 14 либо с 24 недели беременности, тогда как в основной группе этот показатель составил всего 5,5% (причем с 14 недели АРВП не получала ни одна женщина).



■ Основная группа □ Группа сравнения

**Рис. 4. Сроки начала АРВП ВИЧ-инфицированным беременным женщинам**

Важное значение имеет соблюдение приверженности к проводимой профилактике АРВ- препаратами беременной женщиной. Согласно нашим данным, низкая приверженность к приему АРВП (41,7% в основной группе и 21,4% в группе сравнения) достоверно ассоциировалась с высоким риском перинатальной трансмиссии ВИЧ ( $P < 0,001$ ).

У большинства ВИЧ-инфицированных женщин обеих сравниваемых групп родоразрешение было проведено путем кесарева сечения (84% - в основной группе и 89,8% - в группе сравнения). Удельный вес вагинальных родов составил 16% в группе женщин с реализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ против 10,2% в группе сравнения. Расчет ОШ показал, что вагинальные роды повышают вероятность перинатальной трансмиссии ВИЧ в 1,7 раз.

Также, в группе женщин, родивших инфицированных детей, достоверно чаще регистрировались преждевременные вагинальные роды (6%), а у 34% женщин имело место родоразрешение путем кесарева сечения (КС), но в сроки, не укладывающиеся в рекомендованные нормативными документами (до 38 недель, а также позже 40 недель), что ассоциировалось с повышенным риском перинатальной передачи ВИЧ.

Патологические состояния в периоде родов также достоверно повышали вероятность инфицирования ребенка: кровотечения - в 1,5 раза, (95% ДИ 0,501-4,693), длительный безводный промежуток - в 3,2 раза (95% ДИ 0,860-11,934); инвазивные вмешательства во время родов - в 4,2 раза (95% ДИ 0,737-23,624).

При анализе факторов риска со стороны новорожденных выявлено, что дети, получившие после рождения недельный курс АРВП инфицировались реже, чем дети, получившие 4-х недельный профилактический курс (28,6% против 69,4%). 4-х недельный курс назначается в случаях, когда беременная либо не получала профилактически АРВ-препараты, либо начала их прием позже установленных сроков. Таким образом, даже удлинение сроков полу-

чения АРВП новорожденным не уравнивает риски перинатальной трансмиссии ВИЧ ( $\chi^2 = 29,01$ ,  $P < 0,001$ ).

Также, наши данные продемонстрировали, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, вероятность инфицирования ВИЧ выше в 4,7 раз, чем у детей, получавших молочные смеси (ОШ=4,694 (95% CI 1,733-12,718)).

В четвертой главе диссертации **«Особенности течения периода новорожденности у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией»** приводятся результаты анализа клинических признаков, характеризующих возможное внутриутробное инфицирование ребенка ВИЧ.

По нашим данным, как в группе инфицированных, так и в группе неинфицированных новорожденных, дети были доношенными (в 93,9% случаев в обеих группах), статистически достоверных различий между обеими группами наблюдения выявлено не было ( $P > 0,05$ ).

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на 1 минуте после рождения не показала значимых достоверных различий в обеих группах наблюдения ( $P > 0,05$ ). Высокие баллы (от 8 и выше) в группе детей, родившихся неинфицированными, регистрировались в 1,5 раз чаще ( $P < 0,01$ ). Признаком, отличающим инфицированных детей по этому показателю, явился больший удельный вес детей с умеренными баллами по шкале Апгар (от 5 до 7 баллов), 40,8% против 21,4% в группе сравнения ( $P < 0,05$ ). Учитывая высокие значения  $\chi^2$ , возможно эти различия объясняются не только действием ВИЧ, но и других факторов (сопутствующая патология у матери, осложнения беременности и родов и т.д.).

Значимые статистические различия были обнаружены при анализе баллов по шкале Апгар на 5 минуте после рождения ребенка. В группе детей, родившихся ВИЧ-инфицированными, на 5 минуте после рождения в 12,2% случаев сохранялись баллы в диапазоне от 5 до 7 ( $\chi^2 = 12,51$ ,  $P < 0,001$ ), тогда как в контрольной группе у 99% детей сумма баллов нормализовалась, превышая 8-ми балльный рубеж ( $\chi^2 = 9,08$ ,  $P < 0,01$ ). Учитывая высокую статистическую значимость результата, можно сделать заключение о негативном влиянии ВИЧ на адаптационные механизмы ребенка вследствие длительного внутриутробного контакта.

Анализ частоты регистрации перинатальных осложнений показал, что у новорожденных с реализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ шансы развития асфиксии и дыхательных расстройств достоверно выше, чем у детей, рожденных неинфицированными, в 3,2 и 4,6 раз соответственно.

Согласно полученным нами данным, показатель массы тела при рождении явился приемлемым дифференциальным признаком, отличающим перинатально инфицированных детей от неинфицированных. Так, у детей с реализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ регистрировались очень низкие значения массы тела (менее 2500 г.) в 18,8% случаев против 6,1% в группе сравнения (т.е. в 3 раза чаще) ( $P < 0,05$ ). Относительно низкие значения, в пределах 2500-3000 г., также были более характерны для детей, инфицированных перинатально (35,4% против 22,4%). В целом, отставания по

данному показателю были выявлены у 54,2% инфицированных младенцев и у 28,5% неинфицированных.

Вместе с тем, нами не было выявлено статистических различий при анализе показателей длины тела при рождении, большинство детей родилось с нормальными параметрами. По-видимому, это объясняется недлительным воздействием ВИЧ на эмбрион.

При оценке показателей окружности головы и окружности грудной клетки была выявлена их информативная значимость как критерия возможной перинатальной трансмиссии ВИЧ. Очень низкие показатели окружности головы (32 см и менее) достоверно чаще регистрировались у детей с реализовавшейся перинатальной трансмиссией (суммарно – в 14,4% случаях против 6,1% в группе контроля). Низкие значения окружности грудной клетки (28-30 см и менее 28 см) также были более характерны для инфицированных детей и превышали показатели группы сравнения в среднем в 2 раза.

Таким образом, отклонение показателей массы тела при рождении, окружности головы и грудной клетки, а также снижение адаптационных возможностей, проявляющихся в виде снижения суммы баллов по шкале Апгар на 5 минуте, могут служить ориентировочными признаками, указывающими на возможную вертикальную трансмиссию ВИЧ, и использоваться в качестве критериев для направления на раннюю диагностику ВИЧ методом ПЦР, особенно у детей, рожденных от матерей с неизвестным ВИЧ- статусом.

Выявленные закономерности легли в основу алгоритма ранней клинической диагностики ВИЧ у новорожденных (рис. 5).

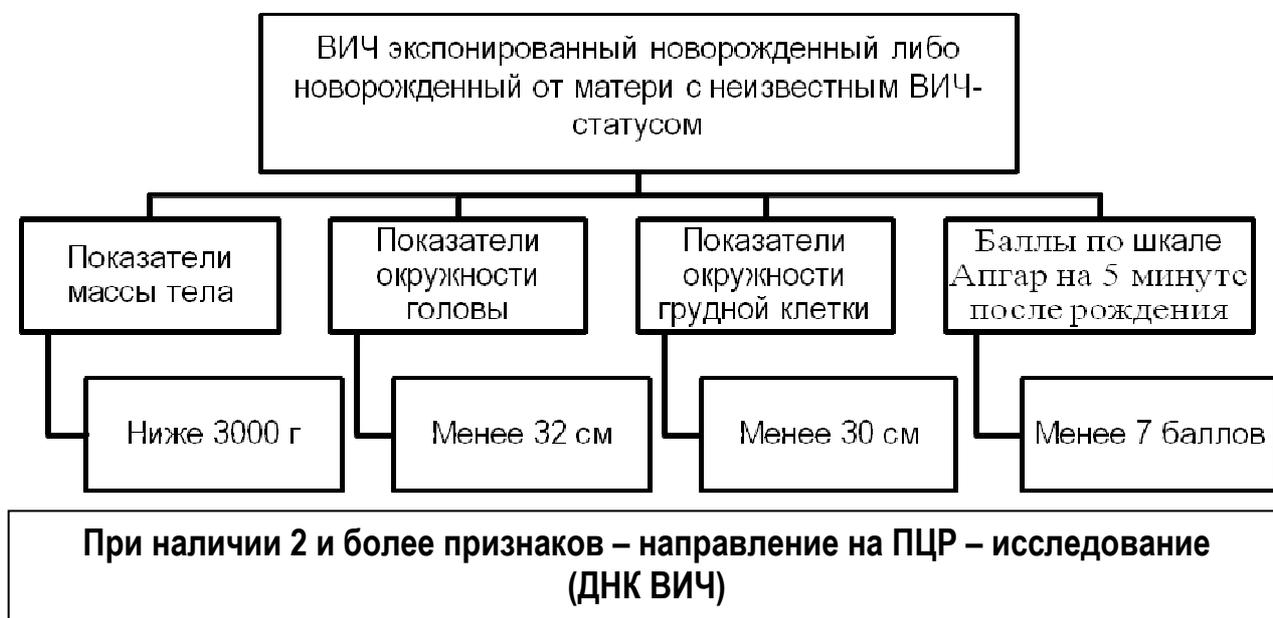


Рис. 5. Алгоритм ранней клинической диагностики перинатальной ВИЧ-инфекции у новорожденных

Пятая глава диссертации «Клинические, иммунологические и вирусологические особенности течения ВИЧ - инфекции у перинатально инфици-

**цированных детей»** посвящена изучению особенностей перинатальной ВИЧ-инфекции в детском возрасте.

Анализ показал, что у детей с перинатальным путем передачи инфекции по сравнению с детьми, инфицированными парентерально, при сопоставимой длительности заболевания достоверно чаще регистрируется 4 терминальная стадия ВИЧ-инфекции - 30,5 % больных основной группы против 18,8% детей группы сравнения ( $P < 0,01$ ).

У детей с перинатальным путем инфицирования чаще регистрировались такие состояния, как кардиомиопатия (4,8%), увеличение околоушных слюнных желез (7%), персистирующая генерализованная лимфаденопатия (84%), ВИЧ-энцефалопатия (15%). Также у 2,1% детей, инфицированных перинатально, регистрировались такие предикторы неблагоприятного течения ВИЧ, как лимфоидный интерстициальный пневмонит (ЛИП), а также различные формы онкопатологии, тогда как у детей с парентеральным путем инфицирования ВИЧ эти заболевания не отмечались.

У ВИЧ инфицированных детей, вошедших в исследование, более чем в половине случаев (41,3%) наблюдались нарушения физического развития. Нами не выявлено статистически значимых различий в частоте регистрации отклонений весовых показателей у детей в зависимости от пути инфицирования ( $P > 0,05$ ). Задержки физического развития (гипотрофия), которые определялись значением ниже - 2 СО, отмечались у 36,9% и 39,1% детей основной группы и группы сравнения соответственно. Тяжелые нарушения питания (ниже - 3 СО), трактовавшиеся нами как кахексия, отмечались в среднем у каждого пятого ВИЧ-инфицированного ребенка (20,9% в основной и 21,1% в группе сравнения), однако достоверных различий между группами также выявлено не было ( $P > 0,05$ ). По-видимому, на показатели веса/массы тела, помимо ВИЧ-инфекции, могли оказывать значимое влияние и другие факторы, такие как сопутствующая патология, дефицит микронутриентов, тяжелое финансовое положение семьи и др.

Показатель роста/длины тела оказался более информативным критерием в оценке особенностей течения ВИЧ-инфекции у перинатально инфицированных детей. Так, у 67,4% детей основной группы регистрировались умеренные и тяжелые отставания в росте (ниже -2 СО и -3 СО), тогда как у парентерально инфицированных детей их доля составила 30,5% ( $P < 0,001$ ).

При изучении нервно-психического развития в группе перинатально инфицированных ВИЧ детей удельный вес пациентов с отставаниями этого показателя был примерно в 2 раза выше по сравнению с детьми, инфицированными парентерально ( $P < 0,001$ ).

При анализе иммунологических и вирусологических показателей детей на момент наблюдения характерных закономерностей, присущих именно перинатальному пути инфицирования, выявить не удалось. Это объяснялось структурой выборки, в которую были включены как дети на АРВТ, так и не получавшие ее. В этой связи, с целью более детальной характеристики особенностей течения ВИЧ-инфекции у перинатально инфицированных детей, нами изучена динамика показателей CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки

(РНК ВИЧ) при естественном течении заболевания (т.е. при отсутствии АРВТ).

У детей, находившихся под нашим наблюдением, проведен анализ динамики показателя CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки в следующей хронологической последовательности: 1 значение – при выявлении, затем через 6, 12, 18, 24 и 30 месяцев после выявления ребенка/постановки на диспансерный учет.

В нашем исследовании изначально показатели CD4+ лимфоцитов у детей при выявлении/постановке на учет были различными в зависимости от пути инфицирования (рис. 6).

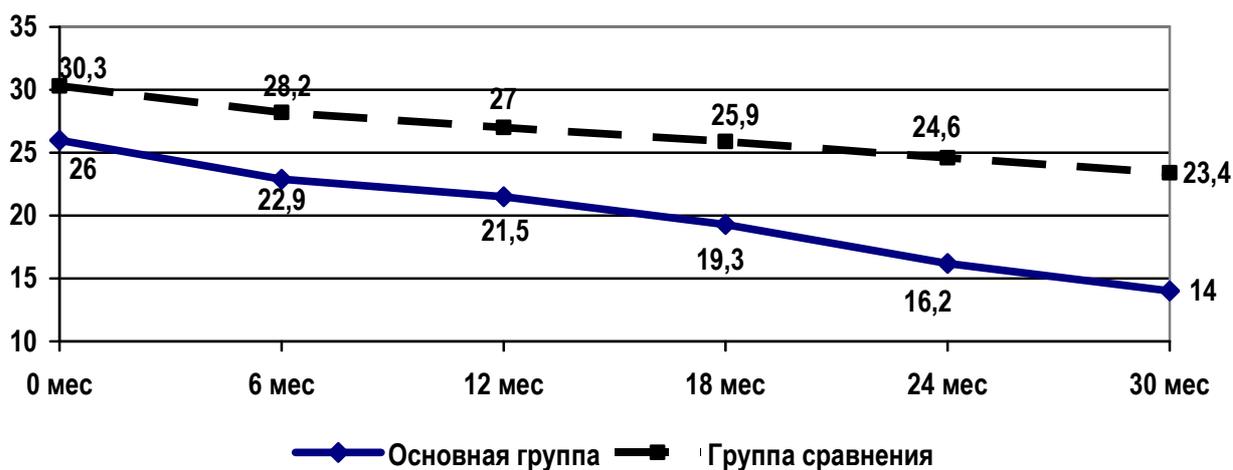


Рис. 6. Динамика показателя CD4+ лимфоцитов при естественном течении ВИЧ-инфекции у детей

У детей с перинатальным путем инфицирования исходные средние значения CD4+ лимфоцитов были ниже и соответствовали умеренной либо выраженной степени ВИЧ - ассоциированного иммунодефицита (26%), тогда как в группе сравнения этот показатель в среднем составлял 30,3% и соответствовал незначительной степени иммунодефицита либо его отсутствию. Необходимо отметить, что на момент проведения исследования в Республике действовал Национальный протокол, согласно которому антиретровирусная профилактика беременным начиналась с 28 недели (в лучшем случае - с 24 недели). Это может быть возможным объяснением того, что часть детей основной группы были инфицированы ВИЧ внутриутробно и при рождении уже имели сформировавшийся сбой в системе иммунологического реагирования.

Дальнейший хронологический анализ показателя CD4+ лимфоцитов показал, что скорость снижения данной субпопуляции лимфоцитов в крови была более высокой в группе перинатально инфицированных детей. Так, через временной промежуток 30 месяцев от начала наблюдения среднее значение составляло 14%, что вне зависимости от возраста ребенка является индикатором тяжелой иммуносупрессии. В группе парентерально инфицированных детей через 30 месяцев показатель CD4+ лимфоцитов в среднем составил 23,4% (умеренный иммунодефицит).

Меньшая скорость прогрессирования иммунодефицита в группе парентерально инфицированных детей, вероятно, объясняется тем, что в данной группе отсутствовал факт инфицирования во внутриутробном периоде и в раннем младенческом возрасте, когда иммунная система незрела и не сформирована окончательно. В этой связи, инфицирование в более старшем возрасте характеризовалось лучшими адаптационными возможностями иммунитета ребенка, способными в отсутствие АРВТ поддерживать уровень CD4+ лимфоцитов на более высоком уровне.

При сравнении динамики вирусной нагрузки (ВН) у детей с различными путями инфицирования (рис. 7) нами установлено, что у детей с перинатальным путем инфицирования ВИЧ изначально отмечались значительно более высокие уровни ВН по сравнению с детьми группы сравнения, значения превышали контрольные практически в 5 раз.

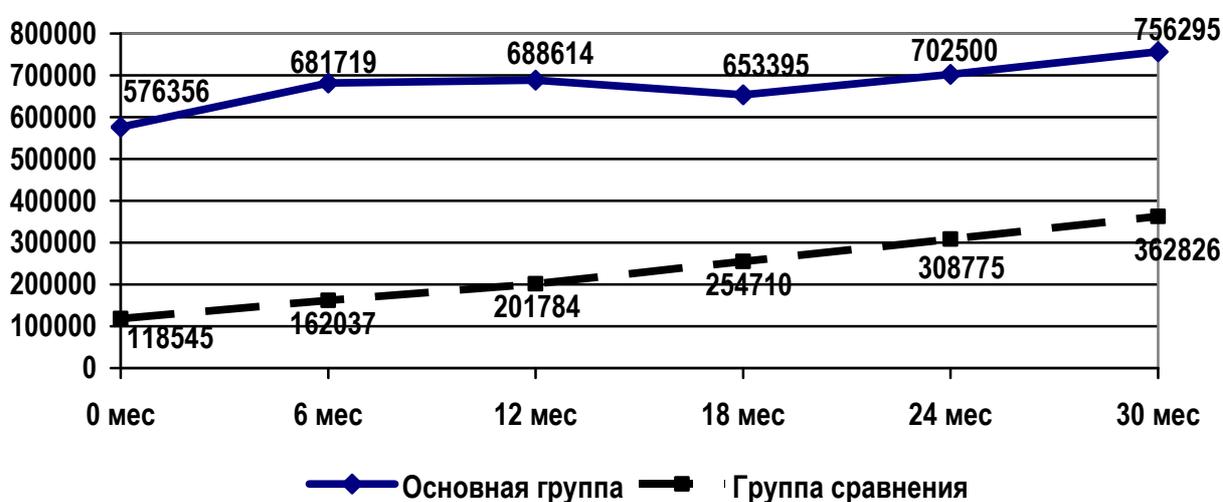


Рис. 7. Динамика вирусной нагрузки при естественном течении ВИЧ-инфекции у детей

По мере прогрессирования заболевания у детей обеих групп отмечалось прогрессирующее нарастание концентрации РНК ВИЧ в крови, однако показатели ВН в обеих группах так и не сравнялись. Через 30 месяцев от начала наблюдения показатели ВН в основной группе превышали значения группы сравнения в среднем в 2 раза.

Таким образом, перинатальная ВИЧ-инфекция характеризуется более неблагоприятными показателями и темпами прогрессирования вирусной нагрузки, что предопределяет высокий риск неблагоприятных исходов заболевания и обуславливает целесообразность более раннего начала АРВТ.

Шестая глава диссертации «Оценка эффективности АРВТ у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией» посвящена разработке подходов по оптимизации АРВТ у детей с учетом пути инфицирования.

Согласно нашим данным, уровень охвата терапией ВИЧ-инфицированных детей (независимо от пути передачи) является достаточно высоким - 222 ребенка (69,8%), из них - 125 перинатально инфицированных детей и 97 парентерально инфицированных детей. Однако данный показатель не отражает

общую картину по охвату ВИЧ-позитивных детей АРВТ, так как большинство детей, включенных в исследование, находились на стационарном лечении, имея развернутую клинику ВИЧ-инфекции и, соответственно, имели клинические и иммунологические показания к назначению АРВТ. Более информативным показателем качества проводимой АРВТ является длительность получения ребенком терапии. Большинство детей получали АРВТ в течение 1 - 6 мес и 6 - 12 мес. Доля пациентов, получающих АРВТ более 12 месяцев в группе перинатально инфицированных детей составила 9,1%, в группе детей, инфицированных парентерально этот показатель был существенно выше и составил 27,3%.

Доля детей, не получающих АРВТ, в основной группе составила 33,2%, в группе сравнения – 24,2%. Это объясняется, прежде всего, тем, что в раннем детском возрасте (это чаще имеет место при перинатальном пути инфицирования) труднее обеспечить хорошую приверженность к АРВТ, особенно в тех случаях, когда в семье имеются проблемы социального, финансового и др. характера. Также имеет значение и тот факт, что до недавнего времени большинство АРВ-препаратов завозилось в страну в форме таблеток и капсул, имелись ограничения в жидких лекарственных формах, более приемлемых для детей, и это также негативно отражалось на приверженности лечению. У детей старшего возраста (что более характерно для группы детей, инфицированных парентеральным путем) лучше формируется приверженность к АРВТ, вследствие чего АРВТ назначалась по мере взросления ребенка.

Также до недавнего времени имелись ограничения в использовании метода ПЦР для ранней диагностики ВИЧ у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Вследствие этого установление окончательного диагноза ВИЧ-инфекции становилось возможным лишь по достижении ребенком возраста 18 месяцев. До этого момента ребенок находился на диспансерном учете как «ВИЧ - экспонированный» (т.е. имевший перинатальный контакт по ВИЧ). Соответственно, даже при наличии клинических признаков, позволяющих предположить ВИЧ-инфекцию, без окончательного лабораторного подтверждения диагноза назначение АРВТ только по клиническим показаниям было неосуществимо. В этой связи у части детей, инфицированных перинатально, иницирование АРВТ проводилось с запозданием, при развитии продвинутых клинических стадий заболевания.

Большинство детей (86,4% в основной группе и 87,6% в группе сравнения) получали схему первого ряда, содержащую нуклеозидные (НИОТ) и нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ). Со значительно меньшей частотой назначались схемы, содержащие ингибиторы протеазы (ИП), являющиеся, по данным последних крупных зарубежных исследований, более предпочтительными в детском возрасте. Существует ряд публикаций, свидетельствующих о том, что у детей младшего возраста с перинатальным путем инфицирования ВИЧ, получавших ННИОТ для ППМР, наблюдается выраженная вирусная резистентность, что снижает впоследствии эффективность схем первого ряда с использованием невирапина

В этой связи следующим этапом нашего исследования явился сравнительный анализ эффективности различных схем АРВТ у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, подвергавшихся с целью ППМР экспозиции АРВ-препаратами. Для этого нами сопоставлялись показатели детей, получавших АРВТ на основе ИП (Лопинавир/ритонавир) (основная группа) и детей, получавших АРВТ на основе ННИОТ (Невирапин) (группа сравнения).

Исходно у большинства детей регистрировались 3 и 4 стадии ВИЧ-инфекции, преобладали выраженная и тяжелая степень иммуносупрессии. Исходный уровень ВН у детей основной группы составил 649 202 копий/мл, в группе сравнения – 643 791 копий/мл.

Через полгода от начала АРВТ у детей обеих групп отмечался клинический ответ на лечение. Однако в основной группе (АРВТ на основе ИП) данный эффект был более выраженным, отсутствие клинических признаков ВИЧ инфекции регистрировалось у 65% больных, тогда как в группе сравнения данный показатель был ниже и составил 45%. Показатель клинической неэффективности лечения был выше в группе детей, получавших АРВТ на основе ННИОТ, и составил 20% (против 5% в основной группе наблюдения).

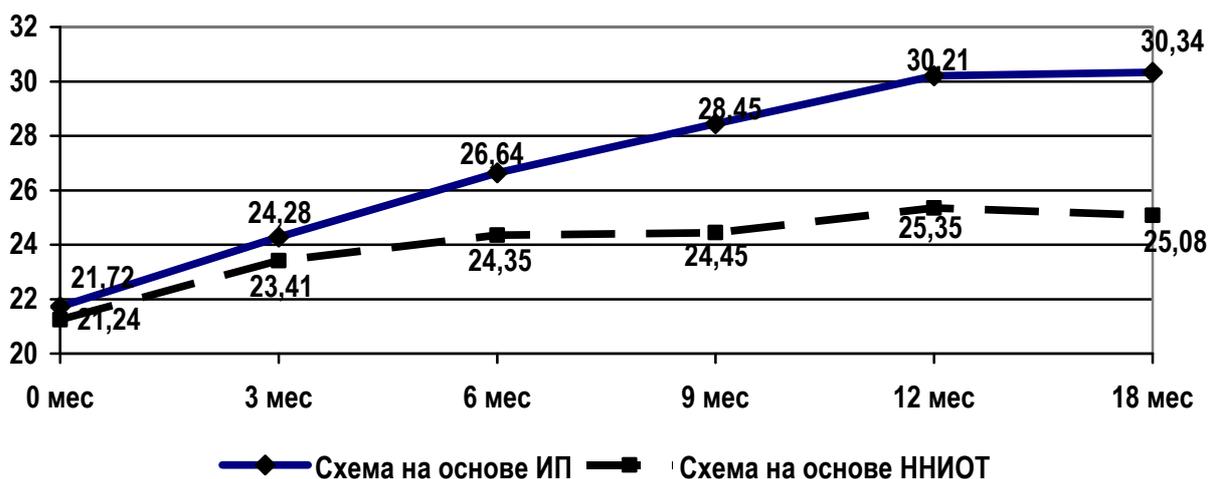


Рис. 8. Динамика относительного содержания CD4 лимфоцитов (в %) у детей при лечении схемами АРВТ на основе ИП и ННИОТ

В основной группе детей, получавших схему АРВТ на основе ИП, в течение всего периода наблюдения отмечался неуклонный рост содержания CD4+ лимфоцитов. В итоге, к концу окончания наблюдения общий средний показатель соответствовал незначительному иммунодефициту (рис.8). В группе сравнения, с 6 месяца наблюдения и далее, регистрировались значительные отклонения от показателей основной группы. Средние значения показателя колебались в пределах 24-25% без тенденции к подъему и соответствовали (с учетом возраста детей) умеренной степени и в ряде случаев (2 ребенка – 10%) - тяжелой степени иммунодефицита.

Еще более убедительные результаты были получены при анализе динамики вирусной нагрузки (рис. 9).

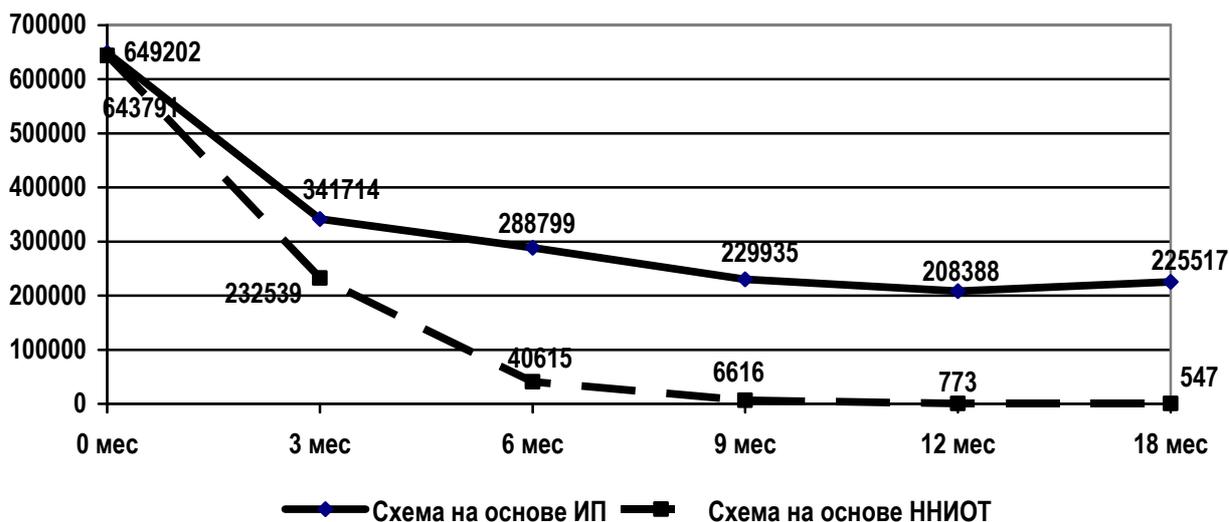


Рис. 9. Динамика вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) у детей при лечении схемами АРВТ на основе ИП и ННИОТ

В группе детей, получавших АРВТ на основе ИП, снижение среднего значения ВН происходило интенсивнее, ощутимые различия отмечались уже на 3 месяце наблюдения. На 12 месяце наблюдения у детей этой группы общее среднее значение вирусной нагрузки было менее 1000 копий/мл (за счет 2 детей, у которых ВН была определяема). У 18 детей основной группы (90%), начиная с 9 месяцев лечения, отмечался неопределяемый уровень вирусной нагрузки (менее 500 копий/мл).

В группе сравнения доля детей, у которых отсутствовал вирусологический ответ на лечение, был выше. Неопределяемого уровня вирусной нагрузки не достигли 9 детей (45%). В этой связи отмечались значительные различия по показателю среднего значения концентрации РНК ВИЧ. Начиная с 6 месяца наблюдения, средние концентрации РНК ВИЧ колебались суммарно в пределах 288 799 - 225 517 копий/мл.

Проведенный анализ показал, что у детей, инфицированных ВИЧ перинатально и подвергавшихся ранее экспозиции АРВ - препаратами с целью ППМР, более эффективной схемой первой линии терапии является схема на основе ИП по сравнению со схемой АРВТ на основе ННИОТ.

При изучении резистентности ВИЧ к препаратам из группы ННИОТ и ИП у 23 детей с перинатальной ВИЧ, подвергавшихся при рождении экспозиции ННИОТ, выявлено, что у 100% детей отмечена чувствительность к Лопинавиру/ритонавиру, тогда как у 10 детей (43%) отмечена высокая резистентность к невирапину.

Учитывая высокую стоимость препаратов из группы ИП, проведен анализ экономической эффективности внедрения данного подхода в практику.

Для расчета был использован метод анализа коэффициента приращения эффективности затрат (инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» (incremental cost-effectiveness ratio / CERincr), рекомендованный экспертами ВОЗ, показывающий величину дополнительных вложений, необхо-

димых для достижения дополнительного эффекта при использовании более эффективной и дорогой технологии.

В основе данного анализа лежит расчет коэффициента приращения эффективности затрат  $CER_{incr}$ , который производится по следующей формуле:

$$CER_{incr} = \frac{C_1 - C_2}{Ef_1 - Ef_2}$$

$C_1$  и  $C_2$  – затраты при первой (на основе ННИОТ) и второй (на основе ИП) схемах лечения;

$Ef_1$  и  $Ef_2$  – эффективность при первой (на основе ННИОТ) и второй (на основе ИП) схемах лечения, соответственно.

При проведении анализа в качестве критерия эффективности учитывалась вероятность достижения неопределяемого уровня вирусной нагрузки менее 500 копий в 1 мл плазмы крови.

Проведен клинико-экономический анализ годового курса терапии.

Для расчета доз АРВ препаратов брались ежемесячные средние ростовесовые показатели детей в возрасте от 1 до 2 лет (от 12 мес до 23 мес) (ВОЗ, 2005), на основе которых по стандартной формуле проводился расчет площади поверхности тела ребенка (для определения дозировки Невирапина). АРВ-препараты применялись в жидких лекарственных формах (учитывая возраст детей).

Расчет доз АРВ - препаратов производился согласно инструкции и рекомендациям Национального клинического протокола «Оказание медицинской помощи при ВИЧ/СПИДе у детей» (приложение № 5 к приказу МЗ РУз № 88 от 30.03.2012 г.).

Расчет произведен следующим образом:

$$CER_{incr} = \frac{4793333 - 984393}{11 - 18} = 72151$$

Полученный результат предполагает, что для достижения высокой эффективности АРВТ у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, подвергавшихся экспозиции АРВ-препаратами с целью ППМР, при внедрении более дорогой схемы с включением ИП ежегодно необходимы дополнительные вложения в сумме **72 151** сум на 1 ребенка (в среднем около 6 000 сум в месяц).

Учитывая, что разница в закупке препаратов для 2-х сравниваемых схем составляла изначально **505 060** сума, с учетом расчета коэффициента приращения эффективности затрат, составляющего **72 151** сум (что в 7 раз ниже), налицо экономическая выгода предлагаемого метода, позволяющего, несмотря на высокие закупочные цены, добиваться более высокого клинического и экономического эффекта при лечении ВИЧ-инфицированных детей. Учитывая вышеизложенное, детям с перинатальным путем инфицирования ВИЧ в качестве предпочтительной схемы АРВТ первой линии рекомендуется схема на основе ИП.

Таким образом, нами проведено комплексное исследование, посвященное изучению факторов риска, особенностей течения, а также оптимизации ранней диагностики и терапии перинатальной ВИЧ-инфекции. Полученные

данные согласуются с результатами международных исследований и позволят повысить качество медицинских услуг по АРВТ, улучшить показатели выживаемости и качества жизни ВИЧ-инфицированных детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему: «Перинатальная ВИЧ-инфекция» представлены следующие выводы:

1. Перинатальный путь инфицирования ВИЧ продолжает регистрироваться в Республике Узбекистан, при этом наблюдается тенденция к его снижению (с 6,3% в 2010 г. до 0,3% в 2016 г.), что является результатом эффективного внедрения программы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку;

2. Ведущими факторами риска перинатальной трансмиссии ВИЧ являются – поздняя верификация ВИЧ-статуса у беременной, парентеральный путь инфицирования беременной (инъекционное употребление наркотиков), высокий уровень вирусной нагрузки на момент родов, отсутствие приема либо низкий уровень приверженности к приему профилактического курса АРВ-препаратов во время беременности и родов, грудное вскармливание новорожденного;

3. Ориентировочными дифференциальными признаками внутриутробного инфицирования ВИЧ у новорожденных являются отставание показателей массы тела, окружности головы и грудной клетки от возрастных нормативов, а также угнетение адаптационных возможностей, выражающихся в сниженных показателях шкалы Апгар на 1 и 5 минуте после рождения;

4. Для перинатального пути инфицирования ВИЧ характерен прогностически неблагоприятный вариант течения заболевания с быстрым прогрессированием и развитием продвинутых стадий ВИЧ, ассоциированный с высоким риском развития онкопатологии, тяжелыми поражениями ССС, ЦНС и дыхательной системы, задержкой роста и развития;

5. При естественном течении перинатальной ВИЧ-инфекции (в отсутствие АРВТ), в отличие от парентерального пути инфицирования, значительно быстрее развивается тяжелая степень иммуносупрессии (в течение 1 года после инфицирования) и нарастает концентрация РНК ВИЧ в крови, что обуславливает высокие темпы прогрессирования заболевания.

6. У детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, подвергавшихся при рождении экспозиции АРВ-препаратами с целью ППМР, отмечается низкий уровень эффективности схем на основе ННИОТ, что обусловлено формированием резистентности вируса к ННИОТ.

7. Включение ИП в схемы АРВТ у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, подвергавшихся при рождении экспозиции АРВ-препаратами из группы ННИОТ с целью ППМР, повышает клиническую, иммунологическую и вирусологическую эффективность терапии. Включение ИП в первую линию АРВТ является экономически обоснованным вмешательством, требующим минимальных финансовых вложений (72 151 сум на 1 ребенка в г

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF THE SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**KHUDAYKULOVA GULNARA KARIMOVNA**

**PERINATAL HIV-INFECTION**

**14.00.10 – Infectious disease**

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

**Tashkent - 2017**

**The theme of doctoral dissertation (DSc) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2017.1.DSc/Tib10**

**The dissertation has been prepared at the Tashkent Medical Academy.**

The abstract of the dissertation is posted in two (Uzbek, Russian) languages on the website of Scientific Council [www.tma.uz](http://www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” Information and educational portal [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Scientific consultant:**

**Tuychiev Laziz Nadirovich**  
Doctor of Medical Science

**Official opponents:**

**Musabaev Erkin Isakovich**  
Doctor of Medical Science, Professor

**Atabekov Nurmat Satiniyazovich**  
Doctor of Medical Science, Professor

**Shamansurova Elmira Amannulaevna**  
Doctor of Medical Science, Professor

**Leading organization:**

**Pavlov First Saint Petersburg State Medical University** (Russian Federation)

The defense will take place « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 \_\_\_\_ at \_\_\_\_ at the meeting of Scientific Council No. DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farobi Street, 2. Tel/Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru))

The doctoral dissertation (DSc) can be reviewed at the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy (is registered under No. \_\_\_\_\_) (Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farobi Street, 2. Tel/Fax: (+99871) 150-78-25.)

Abstract of dissertation sent out on “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2017 y.  
(mailing report No.: \_\_\_\_\_ on “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2017 y.).

**A. G. Gadaev**  
Chairman of the Scientific council  
awarding scientific degrees  
Doctor of Sciences, professor

**B. H. Shagzatova**  
Secretary of the Scientific council  
awarding scientific degrees  
Doctor of Sciences, professor

**T. A. Daminov**  
Deputy Chairman of the academic seminar  
under the Scientific council awarding scientific degrees,  
Doctor of Sciences, professor, academician

## INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

**The urgency and relevance of the dissertation topic.** According to the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), during the entire period of epidemic, globally registered 78 million cases of HIV infection. In 2016, there were 36.7 million people living with HIV in the world. Of these, 1.8 million - children under the age of 15 years. In children with perinatal transmission of infection, the disease progresses more rapidly to end-stage than in children infected through blood transfusions. In Uzbekistan, the PMTCT strategy is being successfully implemented, since 2006 and to date, the level of perinatal infection pattern does not exceed 2%. However, preventive services are in need of constant development, where the final stage shall be the elimination of mother-to-child HIV transmission in our country.

**The aim of the research work:** To develop comprehensive diagnostic, therapeutic and preventive treatment actions in perinatal HIV infected children based on clinical-immunological and virological pattern studies of disease progression.

**The object of the research work:** 610 patients, of these 148 couples “HIV-infected pregnant woman - her newborn” (in the study process, 1 child dropped out from follow-up) and 315 HIV-infected children (187 perinatal infected children and 128 parenteral infected children).

**Scientific novelty of the research work** consists in the following:

For the first time in the Republic of Uzbekistan, given comprehensive clinical, immunological and virological characteristics of HIV infection in children with perinatal infection;

Determined the main risk factors (both from mother’s side, and from the child), affecting vertical HIV transmission rate, and developed recommendations on improvement of preventive measures within the framework of PMTCT strategy;

Established characteristic clinical manifestations in the neonatal period with perinatally infected children, enabling to suspect the fact of intrauterine infection in early neonatal period and timely initiation of activities for early HIV diagnosis;

Established the prevalence, structure, regularity in manifestation of main opportunistic diseases and co-infections, physical and neuro-psychological patterns of development in children, perinatally infected with HIV;

Identified regularities in immunological and virological pattern dynamics in natural progression of HIV infection, and in the process of ART treatment;

Analyzed the effectiveness of ART regimens in children with perinatal HIV-infection, who were exposed antiretroviral agents at birth for PMTCT purposes and developed a differentiated approach to selecting treatment strategy;

Subject to revealed in the process of clinical, immunological and virological studies HIV-infection progression patterns, advanced the diagnostics and therapeutic interventions complex aimed at improving the quality of life in HIV-infected children.

### **Implementation of the research results.**

The practical results of scientific work in the form of guidelines “Increasing antiretroviral therapy effectiveness in children with perinatal HIV infection by means of a differentiated approach in selection of antiretroviral drugs regimens” introduced in the therapeutical process at Andijan, Jizzakh and Khorezm regional centers to combat AIDS. The proposed method was included in the Order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan under No.:81 “National clinical protocol. dispensary observation of subjects with HIV infection” dated 04.03.2015. The proposed method enabled to enhance ART effectiveness, as well as reducing the risk of resistance development to antiretroviral agents by 4.5 times.

### **The outline of the thesis**

Perinatal route of HIV-infection continues to be registered in the Republic of Uzbekistan, however, observation is seen in the downward trend (from 6.3% in 2010 to 0.3% in 2016), which due to effective implementation of mother-to-child HIV transmission prevention program. Major risk factors for perinatal HIV-transmission include - late verification of HIV-status in pregnant woman, parenteral route of infection in pregnant woman (use of injected drugs), high level of viral load at the time of delivery, failure to receive or low level of adherence to receiving preventive ARV - drug treatment during pregnancy and delivery, breastfeeding of newborn. Estimated differential signs of intrauterine HIV infection in newborns include retardation in indicators of body weight, head and chest circumference of compared to age regulations, as well as suppression of adaptive capabilities, expressed in terms of reduced points according to the Apgar scale on the 1 and 5 minutes after birth;

For perinatal HIV infection, specific are the predicted unfavorable variants of disease pattern with rapid progression and development of advanced HIV stages, associated with high risks in development of oncopathology, severe cardiovascular, systemic vascular resistance, central nervous system and respiratory system, delayed growth and development. During natural progression of perinatal HIV infection (in the absence of ART), in contrast to the parenteral route of infection, severe level of immunosuppression develops significantly faster (during 1 year after infection) and HIV RNA concentration increases in blood, which leads to high rates of disease progression.

In children with perinatal HIV-infection, subjected to ARV exposure at birth for the purpose of PMTCT, noted lower level of treatment efficiency based on NNRTI (45% virological failures during the first year of therapy), which is probably conditioned by the formation of virus resistant to NNRTI. Inclusion of PI in the ART treatment, in children with perinatal HIV-infection, subjected to ARV-treatment exposure at birth with drugs from the NNRTI group for the purposes of PMTCT, improves the clinical, immunological and virological efficiency of therapy. Inclusion of PI in the first line ART therapy is an economically feasible interventions requiring minimal financial investments (72 151 sum for 1 child per year).

**ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Худайкулова Г. К. Гварамадзе С. О., Ганиева С. К., Мухтарова Э. Р., Шихова Д. О. Показатели физического и психомоторного развития детей при ВИЧ- инфекции в зависимости от степени иммуносупрессии // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2013. - № 1. - С. 27-29 (14.00.00; № 8)
2. Худайкулова Г. К. Показатели массы и длины тела у новорожденных, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2014. - № 3, Том 2. - С. 204-207 (14.00.00; № 15)
3. Худайкулова Г. К. Клинические, иммунологические и вирусологические факторы риска перинатальной трансмиссии ВИЧ // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2014. - № 3, Том 2. - С. 207-211 (14.00.00; № 15).
4. Худайкулова Г. К. Показатель количества CD4+ лимфоцитов у беременных как фактор риска перинатальной трансмиссии ВИЧ // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. - № 3. - С. 281-283. (14.00.00; № 3)
5. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Худайкулова Г. К. Факторы риска перинатальной трансмиссии ВИЧ // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2014. - № 3. - С. 65-68. (14.00.00; № 8)
6. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Худайкулова Г. К. Особенности течения ВИЧ-инфекции у перинатально инфицированных детей // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2014. - № 3. - С. 78-82. (14.00.00; № 8)
7. Худайкулова Г. К. Факторы риска перинатальной трансмиссии ВИЧ у новорожденных // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2014. - № 4. - С. 17-19. (14.00.00; № 8)
8. Даминов Т. А., Худайкулова Г. К. Динамика показателя CD4 лимфоцитов при естественном течении ВИЧ-инфекции у детей // Педиатрия. – Ташкент, 2014. - № 3-4. - С. 75-77. (14.00.00; № 16)
9. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Худайкулова Г. К. Динамика CD4 лимфоцитов и вирусной нагрузки при естественном течении перинатальной ВИЧ-инфекции // Детские инфекции. – Москва, 2015. – Том 14, № 3. - С. 26-29. (14.00.00; №45)
10. Даминов Т. А., Худайкулова Г. К., Мустафаева Д. А., Атаходжиева Х. А. Клиническая и экономическая эффективность включения ингибиторов протеазы в схемы первого ряда антиретровирусной терапии у детей с перинатальной ВИЧ- инфекцией // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2015. - № 3. - С.61-65. (14.00.00; № 8)
11. Худайкулова Г. К., Шукуров Б. В., Атамурадова К. Ж. Одам иммун танкислик вируси инфекцияси билан зарарланган болаларда герпес вирус инфекциясининг клиник шакллари ва иммунологик кечиш даражасини

аниклаш // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2015. - № 4. - С. 24-26 (14.00.00; № 8)

12. Даминов Т. А., Туйчев Л. Н., Худайкулова Г. К. Влияние социальных факторов на риск перинатальной трансмиссии ВИЧ // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. - № 4. - С. 30-33. (14.00.00; № 15)

13. Худайкулова Г. К. Клинические проявления ВИЧ-инфекции у перинатально инфицированных детей // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. - № 4. - С. 136-142. (14.00.00; № 15)

14. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К., Ашурова В.И. Оценка влияния некоторых акушерских факторов на риск перинатальной трансмиссии ВИЧ // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент, 2015. - № 2. - С. 39-42. (14.00.00; № 1)

15. Худайкулова Г.К. Динамика показателей СД4 лимфоцитов и вирусной нагрузки при естественном течении ВИЧ- инфекции у перинатально инфицированных детей // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. - № 6. - С. 130-135. (14.00.00; № 15)

16. Khudaykulova G.K. Dynamics of immunologic and virological indicators in HIV natural course in perinatally infected children. // European Science Review.- Austria, Vienna, 2016. - № 5-6. - P.140-142. (14.00.00; № 19)

## **II бўлим (II часть; II part)**

17. Худайкулова Г. К., Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н. Повышение эффективности антиретровирусной терапии у детей с перинатальной ВИЧ – инфекцией путем дифференцированного подхода к подбору схем антиретровирусных препаратов: Методические рекомендации. – Ташкент. - 2015. - 50 с.

18. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К., Аладова Л.Ю. Показатели физического развития у детей с ВИЧ- инфекцией в зависимости от стадии заболевания и степени иммуносупрессии // Проблеми вийскової охорони здоров'я. - Киев, 2012. – Випуск № 35. - С. 75-79.

19. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К., Аладова Л.Ю. Коинфекция ВИЧ и вирусного гепатита С у детей, клиническо- биохимические и иммунологические аспекты // Проблеми вийскової охорони здоров'я. - Киев, 2012. – Випуск № 35. С. 70-74

20. Худайкулова Г.К. Анемия у ВИЧ- инфицированных детей // Вестник врача. – Ташкент, 2014. - № 2. - С. 105-107.

21. Худайкулова Г.К. Болаларда ОИВ-инфекция. Муаммонинг хозирги холати // Организация и управление здравоохранением. – Ташкент, 2014. - № 5. - С 3-8.

22. Худайкулова Г.К. ВИЧ- инфекция у детей. Современное состояние проблемы // Организация и управление здравоохранением. – Ташкент, 2014. - № 5. - С 41-46.

23. Худайкулова Г.К. Сравнительная оценка эффективности схем антиретровирусной терапии у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией // Материалы международной научно- практической конференции «Актуальные вопро-

сы профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку». - Россия, Санкт-Петербург, 2015. - С. 145-151.

24. Худайкулова Г.К. Оценка влияния иммунологических и вирусологических факторов на риск перинатальной трансмиссии ВИЧ // Материалы международной научно- практической конференции «Актуальные вопросы профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку». - Россия, Санкт-Петербург, 2016. - С. 202-204.

25. Худайкулова Г.К. Показатели физического и психического развития у детей с перинатальным путем инфицирования ВИЧ // Материалы международной научно- практической конференции «Актуальные вопросы профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку». - Россия, Санкт-Петербург, 2016. - С. 205 - 208.

26. Худайкулова Г.К. Оценка роли акушерских факторов в формировании риска перинатальной трансмиссии ВИЧ // Материалы международной научно- практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ». - Россия, Санкт-Петербург, 2017. - С. 204 - 209.

27. Daminov T.A., Tuychiev L.N., Khudaykulova G.K. et al. First Experience of Realization of Measures to Increase Adherence to Antiretroviral Therapy in Children in Uzbekistan // 4th International Conference on Miami April 5-7, 2009, Program and abstract с. 39

28. Худайкулова Г.К., Ашурова В.И. Оценка эффективности профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ от матери ребенку (за 2007 г.) // IX Республиканский съезд эпидемиологов гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов Узбекистана. – Ташкент, 2010. – С. 168.

29. Худайкулова Г.К. Интеграция услуг по профилактике, лечению и уходу при ВИЧ-инфекции у детей в общую педиатрическую практику // Научно-практическая конференция «Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ – инфекции» - Ташкент, 2010. - С. 126-127.

30. Худайкулова Г.К., Гварамадзе С.О., Аладова Л.Ю., Юсупов М.И. Показатели роста/длины тела у детей с ВИЧ- инфекцией в зависимости от клинической стадии // Республиканская научно- практическая конференция молодых ученых «XXI век- век интеллектуальной молодежи». - Ташкент, 2012. - С. 26.

31. Худайкулова Г.К., Ганиева С.К., Аладова Л.Ю. Показатели массы тела/веса у детей с ко- инфекцией ВИЧ и ВГС в зависимости от степени иммуносупрессии // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. - № 3, Том 2. - С. 29-30.

32. Khudaykulova G.K. Breast Feeding as a Risk Factor of Perinatal HIV Transmission // 18th International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI), Asia Pacific Congress «STI, HIV and Sexual Health Global Collaboration for Effective Prevention». - Bangkok, Thailand, 2014. - P.138.

33. Худайкулова Г.К. Лихорадочный синдром у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией // «Проблемы биологии и медицины» - Ташкент, 2014. - № 3. - С. 181.

34. Худайкулова Г.К. Оценка эффективности применения препарата циклоферон в терапии герпесвирусных инфекций у ВИЧ- инфицированных детей // Журнал Инфектологии. – Алматы, Казахстан, 2014. - № 3, том 6. - С. 114-115.

35. L.Tuychiev, G. Khudaykulova, T.Daminov, L.Aladova, N.Davis. Height-weight indices in HIV- infected children // International Journal of Infectious Diseases. – South Africa, 2014. - Volume 21, Supplement 1. - P. 127.

36. Худайкулова Г.К. Динамика иммунологических и вирусологических показателей при естественном течении перинатальной ВИЧ-инфекции // Материалы IV съезда Педиатров Узбекистана «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане». – Ташкент, 2014. - С. 118.

37. Худайкулова Г.К., Ризаев Ж.А., Хайдаров А.М. Поражения слизистой полости рта у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией // Материалы международной научно- практической конференции «Актуальные вопросы профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку». - Россия, Санкт-Петербург, 2015 г. - С. 289.

38. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К. Влияние метода родоразрешения на риск перинатальной трансмиссии ВИЧ // Журнал Инфектологии. - Алматы, Казахстан, 2015 г. - № 2, Том 7. - С.35.

39. Khudaykulova G.K. Anthropometric indices in HIV- infected children // Журнал Инфектологии. - Алматы, Казахстан, 2015 г. - № 2, Том 7. - С.89.

40. Худайкулова Г.К. Особенности антропометрических параметров новорожденных, рожденных от ВИЧ- инфицированных матерей // Научно практическая конференция с конкурсом молодых ученых «Инфекции, иммунитет и фармакотерапия с позиции интеллектуальной собственности». - Ташкент, 2015. – С. 113-114.

41. Kh. Nasirova, G.Khudaykulova, T. Daminov. Effect of Adherence to ARVT on the Risk of Perinatal HIV Transmission // 10<sup>th</sup> International Conference on HIV Treatment and Prevention Adherence “A Decade of Success, a World of Opportunities”. – USA, Miami, 2015. – Poster Abstract #140. - P. 94.

42. Худайкулова Г.К. Сравнительная оценка иммунологической эффективности различных схем АРВТ у перинатально инфицированных ВИЧ детей // Материалы II съезда инфекционистов Узбекистана «Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний». - Ташкент, 2015. - С.173-174.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси» журнали  
тахририятида тахрирдан ўтказилди.  
(20 июн 2017 йил)

Босишга рухсат этилди: .07.2017 йил  
Бичими 60x45 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: № 127.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,  
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.