

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ВИРУСОЛОГИЯ ИЛМИЙ-ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ

БАЙЖАНОВ АЛЛАБЕРГАН КАДИРОВИЧ

**ОИВ ИНФЕКЦИЯЛИ БЕМОРЛАРДА АНТИРЕТРОВИРУС ТЕРАПИЯ
САМАРАДОРЛИГИНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ
ВА УНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.10 – Юқумли касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the Doctoral (DSc) abstract of dissertation

Байжанов Аллаберган Кадирович

ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия самарадорлигининг клиник-патогенетик жиҳатлари ва уни оптималлаштириш 3

Байжанов Аллаберган Кадирович

Клинико-патогенетические аспекты эффективности и оптимизация антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией 25

Bayjanov Allabergan Kadirovich

Clinico-pathogenetic aspects of efficiency and optimization of antiretroviral therapy for HIV-infected patients..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 51

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ВИРУСОЛОГИЯ ИЛМИЙ-ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ

БАЙЖАНОВ АЛЛАБЕРГАН КАДИРОВИЧ

**ОИВ ИНФЕКЦИЯЛИ БЕМОРЛАРДА АНТИРЕТРОВИРУС ТЕРАПИЯ
САМАРАДОРЛИГИНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ
ВА УНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.10 – Юқумли касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib73 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Вирусология илмий-текшириш институтида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:	Мусаббаев Эркин Исакович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Атабеков Нурмат Сатиниязович тиббиёт фанлари доктори Вафакулов Садилло тиббиёт фанлари доктори, профессор Худайкулова Гульнара Каримовна тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	ОИТСга қарши курашиш ва профилактикаси бўйича Федерал илмий-услубий марказ (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.01 рақамли илмий кенгашнинг 2018 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Л. Н. Туйчиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори

Н. У. Таджиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Т. А. Даминов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги
илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори,
профессор, Ўзбекистон Республикаси Фанлар
академияси академиги

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бугунги кунда аҳолининг турли қатламлари орасида юқумли ва соматик касалликлар сонининг ортиши, иммун тизимининг пасайиши, гиёҳванд воситалардан кенг фойдаланиш, тартибсиз жинсий алоқалар, сил касаллиги билан касалланиш ҳолатлари ОИВ инфекциясини юқтиришга шароит яратади. ЖССТ маълумотлари ва ОИТСга қарши кураш марказларининг маълумотларига кўра «ОИВ инфекциясини юқтирганлар сони 36,7 миллион кишини ташкил этган»¹ бу борада қатор ишларни амалга ошириш зарур, ҳозирги кунда бу касалликни даволашнинг самарали усули антиретровирус терапия (АРТ) ҳисобланади ва тўғри танланган АРТ одам иммунотанқислик вируси (ОИВ) билан яшаётган кишиларнинг яшаш сифати ва умрини узайтиради ва ўз навбатида даволаш жараёнида вирус юкламасининг кескин пасайиши натижасида вируснинг соғлом одамга юқиш хавфини камайтиради, шу боис ОИВ инфекциясини даволашни такомиллаштиришга алоҳида эътибор қаратилиши, мазкур соҳада жадал суръатлар билан тадқиқот ишларини олиб борилиши замонавий даволаш тизими ва профилактик ишларни оптималлаштиришни тақозо қилмоқда².

Жаҳонда одам иммунотанқислик вируси инфекцияли беморларда антиретровирус терапиянинг клиник-патогенетик жиҳатлари ва даволаш тизимини оптималлаштириш сифатини яхшилашга қаратилган профилактик тадбирларни юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда, жумладан: ОИВ инфекцияли беморларда оппортунистик ва ёндош касалликлар спектрини аниқлаш; ОИВ инфекциясида антиретровирус терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини таъминлаш; антиретровирус терапия самарадорлигига таъсир қилувчи омилларнинг ўрнини асослаш; ОИВ инфекцияли беморларда сурункали С вирусли гепатитнинг АРТ самарадорлигига таъсири ҳамда бу инфекциялар қўшилганда гепатопротекторларнинг самарадорлигини исботлаш; ОИВ инфекцияли беморларни диспансер назоратига олиш самарадорлиги ва уни АРТни такомиллаштиришдаги ўрни ва аҳамиятини асослаш; АРТ олмаган ОИВ инфекцияли беморларда АРВ дориларга бирламчи резистентликни аниқлаш; АРТ самарасининг пасайиш сабаблари, ноўғай таъсирида юзага келадиган асоратларини белгиловчи омилларни бартараф этиш усулларини ишлаб чиқишни тақозо этади.

Бугунги кунда мамлакатимиз тиббиёт амалиётида кенг тарқалган касалликларни камайтиришда, жумладан ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия самарадорлигини клиник-патогенетик жиҳатларини таҳлил қилиш, касалликни самарали даволаш тизимини яратиш ва унинг асоратларини камайтириш, ОИВ билан хасталанган беморларнинг умрини узайтириш тиббиёт ҳодимлари олдида турган долзарб вазифалардан бири ҳисобланади.

¹ Global AIDS Update, UNAIDS, 2016

² ЖССТ маълумотлари, 2014

Ушбу вазифаларни мақсадли бажариш 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси³да «...аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга, тиббиёт муассасаларининг моддий техника базасини мустахкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилишчи тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, оила саломатлигини мустахкамлаш, оналик ва болалиқни муҳофаза қилиш...», шунингдек турли юқумли касалликларни профилактикаси ва ташхислаш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш ва аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш орқали аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичларини пасайтириш ва умр узайишини таъминлаш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 25 январдаги ПҚ-3493 сон «Ўзбекистон Республикасида одамнинг иммунитет танқислиги вируси келтириб чиқарадиган касаллик тарқалишига қарши курашиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи⁴. ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия самарадорлигининг клиник-патогенетик жиҳатлари ва уни оптималлаштиришга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Duke Global Health Institute, University of Washington, University of Minnesota (АҚШ), University of British Columbia (Канада), Karolinska University (Швеция), University of New Mexico (Мексика), University of Ferrara (Италия), University of Gondar (Эфиопия), University College London (Буюк Британия), Universitat Autònoma de Barcelona (Испания), Université de Montpellier (Франция), Sapienza Universidade Federal

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли фармони

⁴Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. www.university.sunway.edu.my, www.ucsf.edu; www.ubc.ca; www.karolinska.se; www.hsc.unm.edu; www.unife.it; www.si.mahidol.ac.th; www.uog.edu.et; globalhealth.duke.edu; www.ucl.ac.uk; www.washington.edu; www.ucms.ac.in; www.uab.cat; www.umontpellier.fr; twincities.unm.edu; www.uchile.cl; en.uniroma1.it; www.ufmg.br; www.upb.edu.co ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

de Minas Gerais (Бразилия), Florence University (Италия), ОИТСга қарши курашиш ва профилактикаси бўйича Федерал илмий-услубий марказ, Иркутск давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси), Тошкент тиббиёт академияси ва Вирусология илмий текшириш институти (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда антиретровирус терапиянинг самарадорлиги ва унинг хавфсизлигига таъсир қилувчи омиллар ҳамда ОИВнинг чидамлилигини аниқлаш муаммоларининг амалий ечимини таъминлашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар юзасидан қатор илмий-амалий натижалар олинган, жумладан ОИВ инфекцияси билан оғриган беморларда антиретровирус даволаш дори воситаларининг тизимли қўлланилиши натижасида мочевина ва креатининнинг кўтарилиши ва буйрак комасининг ривожланиши исботланган (University of California, АҚШ), ОИВ юқтирган кишиларнинг аксарият қисми вирусли гепатитнинг С тури ва бошқа юқумли касалликлар билан касалланганлиги исботланган (University of British Columbia, Канада); ОИВ билан хасталанган беморларда ёғ тўқималарининг яллиғланиши, юрак-қон томир тизими касалликларининг ривожланиши ва метоболик синдром маркерлари ва Lipocalin-2 даражасининг пасайиши исботланган (University of Ferrara, Италия); ОИВ билан зарарланишни камайтириш ва ўлим кўрсаткичини пасайтириш асосида ўз вақтида ташхислаш, касалликка қарши қаратилган антиретровирус даволаш тизимини қўллаш (University College London, Буюк Британия) ва унинг кўчирилган аъзолар орқали юқишини олдини олишга қаратилган даво тизимидан кенг фойдаланиш зарурлиги исботланган (University of Washington, АҚШ); организмда метоболик жараёнларнинг бузилиши, шунингдек АРТни қўллашда дислипидемиянинг кучайиши, юрак-қон томир тизими касалликларининг зўрайишини кучайтириши исботланган (Universidade Federal de Minas Gerais, Бразилия); ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия самарадорлигининг клиник-патогенетик жиҳатлари асосланган ва уни оптималлаштириш тизими ишлаб чиқилган (Тошкент тиббиёт академияси ва Вирусология илмий текшириш институти, Ўзбекистон).

Дунёда ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия самарадорлигининг клиник-патогенетик жиҳатлари ва уни оптималлаштириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: бу борада аҳолини турли қатламлари орасида ОИВ инфекцияси юқтиришни олдини олишга қаратилган вируслар миқдорини камайтириш тизимини ишлаб чиқиш; АРТнинг самарадорлигига салбий таъсир этувчи хавф омиллар ўрни ва аҳамиятини асослаш; ОИВ инфекцияли беморларда сурункали С вирусли гепатитнинг антиретровирус терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигига таъсири ҳамда бу инфекциялар бирга кечганда гепатопротекторларнинг самарадорлигини исботлаш; АРТ самарасининг пасайиши оқибатида юзага келадиган асоратларини олдини олиш механизмларини ишлаб чиқиш; АРТ олмаган ОИВ инфекцияли беморларда ОИВнинг антиретровирус дори воситаларига бирламчи резистентлигининг тарқалганлик даражасини аниқлаш ва уни назорат қилиш

тизимини ишлаб чиқиш; бирламчи резистентликнинг тарқалиш мониторингини олиб бориш самарадорлигини оширишга қаратилган модел яратиш; касалликни даволашда бир неча гуруҳдаги антиретровирус дори воситаларини самарали қўлланилиши ва унинг самарадорлигини баҳолаш тизимини ишлаб чиқишни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ОИВ инфекциясини олдини олишга қаратилган илмий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, АРТ самарадорлигига таъсир қилувчи омилларни аниқлаш ва унга қарши тадбирлар ишлаб чиқиш масалалари кенг ёритилган (Кравченко А.В., 2008; Рахманина Н.Ю., 2012; Захарова Н.Г., 2013; Reitter A. et al., 2016; Bertagnolio S. et al., 2008; Wolfe D. et al., 2010). Беморларда АРТ самарадорлигига таъсир қилувчи омиллар ҳақидаги тадқиқотлар натижалари адабиётларда кам ёритилган (Ющук Н.Д., 2011). Шу билан бирга, диспансер кузатувида содиқликнинг антиретровирус терапия самарадорлиги билан боғлиқлигини илмий асословчи лаборатория мезонлари йўқ. Кўпгина тадқиқотлар диспансер кузатувини ташкил қилиш тизимига бағишланган (Беляева В.В., 2010). Кейинги йилларда хорижий адабиётлардаги маълумотларга кўра, ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапиянинг самарасизлиги кўпинча ОИВнинг қайталама транскриптаза ингибиторларига чидамлилигини ривожланиши билан бевосита боғлиқлик муаммоларига бағишланган (Troya J. et al., 2016; Tostevin A. et al., 2016; Von Braun A. et al., 2017).

Ўзбекистонда АРТнинг самараси ва хавфсизлиги ҳамда ОИВнинг АРВ дориларга чидамлилик намоён қилиши борасида тадқиқотлар яқиндан ўтказила бошлади. Ҳозирда ОИВнинг типларини инъекцион гиёҳвандларда аниқлаш орқали ОИВ тарқалишининг эпидемиологик жиҳатлари, болаларда АРТ тайинлаш тизимини такомиллаштириш ва перинатал ОИВ инфекциясининг ўзига хос хусусиятлари ҳамда бундай болаларга АРТ тайинлаш мезонларини ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотларгина мавжуд (Залялиева М.В., 2008; Ким О.В., 2012; Худайкулова Г.К., 2017).

Бироқ, катта ёшдаги ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини белгиловчи ҳамда унга таъсир қилувчи омиллар мажмуаси ўрганилмаган, диспансер кузатувининг антиретровирус терапия самараси билан боғлиқлиги аниқланмаган. Бугунги кунда антиретровирус дориларнинг гепатотоксик таъсири ва бу ножўя таъсирни камайтириш бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган, АРТ самарасизлигининг асосий сабабларидан бири – ОИВнинг антиретровирус дориларга резистентлиги катта ёшдаги ОИВ инфекцияли беморларда аниқланмаган. Ушбу беморларда антиретровирус терапиянинг самарасизлигини белгиловчи резистентликни аниқлаш тизимини ишлаб чиқиш орқали АРТни оптималлаштириш мазкур тадқиқотнинг долзарблигини кўрсатади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Вирусология илмий-текшириш институти илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ «ОИВ инфекцияси

ва сурункали С гепатитда даволаш самарадорлигига таъсир қилувчи вирус ва инсон геномида мутацияларни аниқлаш» (2012-2016) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади орттирилган иммунтанқислиги вируси инфекцияли беморларда антиретровирус терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигининг клиник-патогенетик хусусиятлари ҳамда вирусни антиретровирус дориларга чидамлилигини аниқлаш орқали АРТни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ОИВ инфекцияли беморларда оппортунистик ва ёндош касалликлар спектрини аниқлаш;

ОИВ инфекциясида антиретровирус терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини аниқлаш;

ОИВ инфекциясида антиретровирус терапия самарадорлигига таъсир қилувчи асосий касалликка боғлиқ бўлган ва боғлиқ бўлмаган омиллар ҳамда ёндош касалликларни аниқлаш;

ОИВ инфекцияли беморларда сурункали С вирусли гепатитнинг АРТ самарадорлиги ва хавфсизлигига таъсири ҳамда бу инфекциялар қўшилганда гепатопротекторларнинг самарадорлигини аниқлаш;

ОИВ инфекцияли беморларни диспансер назоратига олиш самарадорлиги ва уни АРТни такомиллаштиришдаги ўрнини баҳолаш;

АРТ олмаган ОИВ инфекцияли беморларда АРВ дориларга бирламчи резистентликнинг тарқалганлик даражасини аниқлаш ва уни назорат қилиш тизимини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ва вилоятларда ОИТСга қарши курашиш марказларининг ОИВ инфекцияси билан касалланиш бўйича статистик маълумотлари, Республикада ва Вирусология илмий-текшириш институти клиникасида даволанган 1114 нафар ОИВ инфекцияли беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия самарадорлигининг клиник-патогенетик жиҳатларини оптималлаштириш борасида веноз қон, қон зардоби, қон плазмаси, вирус РНКси таҳлил материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини бажаришда умумклиник, биокимёвий, иммунологик, вирусологик, молекуляр-генетик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ОИВ инфекцияли беморларда оппортунистик ва ёндош касалликлар спектри ва уларнинг касаллик ривожланишини кучайтириши ва олдини олишида салбий таъсир кўрсатиши аниқланган;

ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапиясининг аксарият ҳолатларда ноҳўя таъсири учраши ҳамда пасайишини мунтазам кузатувга олинганлиги АРТни оптималлаштиришда муҳим омиллардан эканлиги исботланган;

сурункали С вирусли гепатит ва ОИВ инфекцияли беморларда АРТ фонида гепатобилиар тизим патологиясини даволашда фосфогливининг жигар фаолиятига ижобий таъсир кўрсатиши исботланган;

ОИВнинг антиретровирус дориларга сезувчанлигининг пасайиши ҳамда РНКдаги ўзгаришлар молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида исботланган; антиретровирус терапияни қўллашгача ОИВнинг антиретровирус дориларга бирламчи чидамлилигини турғун эмаслигининг даврий назорат қилиш зарурлигининг тизимли механизми ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

антиретровирус терапиянинг самарасизлиги ва ножўя таъсирларини камайтиришга сабаб бўладиган омилларни аниқлашга қиёсий ёндошуви асосланган;

сурункали С вирусли гепатит билан кечаётган ОИВ инфекциясини даволашда АРТга гепатопротектор фосфогливини қўшиш тавсия этилган;

вируснинг протеаза ингибиторларига чидамлилигининг пастлиги боис, ОИВ инфекциясини даволашда таркибида протеаза ингибиторлари бўлган дориларни қўллаш асосланган;

ОИВ инфекцияли беморларда АРТни қўллашдан олдин ОИВнинг антиретровирус дориларга бирламчи чидамлилигини аниқлаш ва HIV+HCV коинфекцияларида гепатопротекторларни қўллаш тавсия этилган;

аҳоли орасида ОИВнинг антиретровирус дориларга чидамли бўлган штаммларининг тарқалиш даражасини камайтириш, даволаш сифати ва иқтисодий самарадорлигини ошириш мақсадида ОИВнинг антиретровирус дориларга резистентлигини назорат қилиш тизими ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндошув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, иммунологик, молекуляр-генетик, вирусологик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилган. ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия самарадорлигининг клиник-патогенетик жиҳатлари ва уни оптималлаштириш қонуниятларини изоҳлашда турли усуллар қўлланилгани, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ОИВ инфекциясида АРТнинг самарасига таъсир қилувчи омилларни аниқлаш, АРТнинг жигарга салбий таъсирини камайтиришда гепатопротекторларни қўллаш, дориларга нисбатан резистентликни пайдо бўлишида АРВ дориларни қабул қилиш тартибига риоя қилмаслик асосий сабаблардан эканлиги исботланди ва республикада келажакда бу йўналишда тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган ҳамда ўтказилган молекуляр-генетик тадқиқотлар республикада дорига чидамли вирус штаммларининг кам учраши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ОИВ инфекцияли беморларда АРТни қўллашдан олдин ОИВнинг антиретровирус дориларга

бирламчи чидамлилигини аниқлаш ҳамда HIV ва HCV коинфекцияларида гепатопротекторларни қўллаш бўйича ишлаб чиқилган алгоритми беморларни эрта ташхислаш ва даволаш услубларини танлаш, уларнинг ҳаёт давомийлигини ошириш, ногиронликни камайтиришга имкон яратиш орқали жамиятга ижтимоий ва иқтисодий зарарни камайтириш имкониятини яратганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия самарадорлигининг клиник-патогенетик жиҳатлари ва уни оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

антиретровирус терапия самарадорлигини оптималлаштириш орқали беморларнинг умрини узайтириш ва яшаш сифатини яхшилаш бўйича олинган илмий натижалар «Антиретровирус дориларга ОИВнинг чидамлилигини назорат қилиш тизимини киритиш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 27 декабрдаги 8н-д/83-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма ОИВ инфекциясини ташхислаш ва даволашни яхшилаш ҳамда ушбу инфекция билан сурункали С вирусли гепатит бирга кечганда ташхислаш ва даволаш механизмини тадбиқ қилишга имкон яратган;

ОИВнинг олдини олиш чора-тадбирлари ва тиббий ёрдамни ташкил этиш бўйича олинган илмий изланиш натижалари Соғлиқни сақлаш вазирининг «Ўзбекистон Республикасида ОИВ инфекциясини олдини олиш чора-тадбирлари ва тиббий ёрдамни ташкил этишни янада такомиллаштириш тўғрисида»ги 2012 йилнинг 28 мартдаги 80-сон буйруғига киритилган ва ОИТС марказлари иш фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 29 декабрдаги 8н-з/61-сон маълумотномаси). Мазкур буйруқ ОИТС марказларида ОИВ билан касалланган беморларни даволаш тизимини такомиллаштириш имконини берган;

ОИВ билан касалланган аралаш инфекцияли беморларни олиб бориш тактикаси бўйича олинган илмий изланиш натижалари Соғлиқни сақлаш вазирининг 2010 йил 8 январдаги «ОИВ ва вирусли С гепатит: аралаш инфекцияли беморларни олиб бориш тактикаси» клиник баённомасига киритилган ва ОИТС марказлари клиникаларининг иш фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 29 декабрдаги 8н-з/61-сон маълумотномаси). Мазкур протокол ОИВ билан хасталанган беморлар даволаш тизимини тўғри ташкиллаштириш имконини берган;

ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапиянинг самарасини ошириш, беморлар умрини узайтириш ва яшаш сифатини яхшилаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Республика, Самарқанд ва Сурхондарё вилоятларининг ОИТСга қарши курашиш марказлари ҳамда Вирусология илмий текшириш институти клиникаси амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 29 декабрдаги 8н-з/61-сон маълумотномаси). Амалиётга жорий қилинган натижалар антиретровирус терапия ҳаражатларини 12 ой давомида 29538894

сўмга камайтириш ҳамда ОИВнинг антиретровирус дориларга резистентлик шаклланиш хавфини камайтириш имконини яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 17 та илмий анжуманларда, жумладан 5 та халқаро ва 12 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 45 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 17 та мақола, жумладан 13 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етита боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 170 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, иш натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиш, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**ОИВ инфекциясида антиретровирус терапиянинг замонавий жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида ОИВ инфекциясининг эпидемиологик жиҳатдан тавсифи, ОИВ инфекциясининг табиий кечиши, ОИВ инфекциясини даволашнинг замонавий тамойиллари, одам иммунотанқислик вирусининг антиретровирус дориларга чидамлилиги тўғрисидаги замонавий маълумотлар келтирилган, шунингдек мазкур муаммонинг ечилмаган ёки аниқлик талаб қиладиган жиҳатлари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «**ОИВ инфекциясида антиретровирус терапиянинг материаллари ва баҳолаш усуллари**» деб номланган иккинчи бобда текширишнинг материал ва усуллари баён этилган бўлиб, текширув материалларининг умумий тавсифи, иммунологик, вирусологик ва молекуляр-генетик усуллар ёритилган. Клиник материални йиғиш Вирусология илмий текшириш институти клиникасининг ОИВ инфекцияси бўлими, Республика ва ҳудудий ОИТСга қарши курашиш марказларида ўтказилди. Иш 1114 нафар ОИВ инфекцияли беморни текширув натижаларига асосланган бўлиб, беморлар тадқиқот вазифаларидан келиб чиққан ҳолда турли гуруҳларга тақсимланди (1-жадвал).

Беморларнинг умумий тавсифи

т/р	Беморлар контингенти ва тадқиқотнинг мақсади	Беморлар сони
1	Табиий кечаётган ОИВ инфекцияли беморларда оппортунистик ва ёндош касалликлар спектрини ўрганиш	194
2	ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапиянинг хавфсизлиги ва унинг самарадорлигига таъсир қилувчи омилларни баҳолаш	141
3	Сурункали С вирусли гепатит билан касалланган ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия фонида гепатобилиар тизимни даволаш самарадорлигини баҳолаш	115
4	ОИВ инфекцияси эпидемиясининг турли босқичларида диспансер кузатувида бўлган ОИВ инфекцияли беморларнинг амбулатор карталарини ретроспектив таҳлил қилиш	326
5	ОИВ инфекцияли беморларни диспансер кузатувининг самарадорлиги	104
6	Антиретровирус дорилар олмаётган ОИВ инфекцияли беморларда вирусни секвенс қилиш орқали ОИВнинг антиретровирус дориларга бирламчи резистентлигини ўрганиш	234

Тадқиқотда ЖССТ томонидан тавсия қилинган усуллар қўлланилди. «ОИВ инфекцияси» ташхиси Республика ОИТСга қарши курашиш марказининг лаборатория мажмуасида қонда ИФТ (иммуноблот) усулида ОИВга қарши антитаналарни аниқлаш орқали амалга оширилди.

Беморларнинг клиник кузатуви касаллик динамикасида амалга оширилди.

CD4-хужайралар (Т-лимфоцитлар)ни аниқлаш оқимли цитофлуометрия усули билан ўтказилди.

ОИВнинг антиретровирус дориларга резистентлигини аниқлаш учун ЎЗР ССВ Вирусология ИлТИнинг Референс лабораториясида ОИВ геномининг POI соҳасида секвенирлаш (секвенс) ўтказилди.

Барча беморларда стационарга ётқизилганда силнинг фаоллигини аниқлаш мақсадида кўкрак қафаси рентгенографияси ёки флюорографияси ўтказилди.

Диспансер ҳисобидаги ОИВ инфекцияли беморлар амбулатор карталарининг ретроспектив таҳлили ОИВ инфекцияси эпидемиясининг турли босқичида клиник-лаборатор кўрсаткичлар таҳлили орқали ўтказилди.

Гепатобилиар тизими аъзолари – жигар, ўт халтаси, талоқ ва ошқозон ости безининг ҳолатини ўрганиш учун ултратовуш текшируви (УТТ) ўтказилди. Зарурат бўлганда кўкрак қафаси аъзоларининг томографияси ва бош миянинг компьютер ёки магнит-резонансли томографияси ўтказилди.

ОИВни АРВ дориларга резистентлиги вирусни генотиплаш орқали амалга оширилди. Генотиплаш – бу ОИВнинг клиник изоляти геномида мутацияларни бевосита аниқлашдир. Вирус РНКси плазмадан ажратилди, ДНКга конвертирланди ва геном ПЗР ёрдамида амплификация қилинди.

Секвенс натижаларини баҳолаш мақсадида тест-системага илова қилинган патентга эга бўлган дастурлардан фойдаланилди. Натижалар таҳлили дунё маълумотлари базасига эга бўлган интернет тармоғидаги Стенфорд университетининг <http://hivdb6.stanford.edu> сайтидаги махсус дастурлари орқали амалга оширилди.

Олинган маълумотлар махсус дастурлардан фойдаланган ҳолда Ойвин томонидан МК-61 учун ёзилган формула ва MicrosoftExcel асосида статистик таҳлил қилинди. Бунда кўрсаткичларнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача арифметик қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий катталиклар (частота, %) каби усуллардан фойдаланилди. Алоҳида кўрсаткичлар ўртача қиймати ўртача катталиклар солиштирилганда Стьюдент критерияси (t) бўйича аниқланди. Кўрсаткичлар орасидаги статистик қиймат даражаси (P) ишончли – $P < 0,05$, юқори даражада ишончли – $P < 0,01$, ишончсиз – $P > 0,05$ деб баҳоланди.

Диссертациянинг **«ОИВ инфекцияли беморларда ОИВ инфекциясининг табиий кечиши ва антиретровирус терапиянинг хавфсизлиги»** деб номланган учинчи бобида ОИВ инфекцияли беморларда оппортунистик ва ёндош касалликларнинг спектри ёритилган ва антиретровирус терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлиги баҳоланган. ОИВ инфекциясининг табиий кечишида ОИТСнинг давомийлиги ўртача $10,3 \pm 0,79$ ойни ташкил қилди, бунда мазкур босқичнинг минимал давом этиши 3 ой, максимал давом этиши эса – 22 ойни ташкил этади.

ОИВ инфекцияси эркакларда аёлларга нисбатан оғир босқичларда аниқланди ($P < 0,05$). Иккиламчи касалликлар орасида сил касаллиги кўпроқ учради. Унинг улушига 34,0% нафар беморлар тўғри келди, шундан 25 (12,9%) нафар беморда – ўпка сили, 41 (21,1%) нафар беморда эса – ОИВ-ассоциирланган сил жараёни тарқалган тарзда аниқланди.

Кўп (87,1%) ҳолларда беморларда шиллиқ қаватларнинг қайталанувчи кандидози аниқланди, 20,1% кишида қизилўнгачнинг зарарланиши кузатилди.

Иккиламчи касалликлардан цитомегаловирус инфекцияси 18,0% ҳолатда ошқозон-ичак тизимини зарарлаган ҳолда тарқоқ инфекция тарзида аниқланди. 9 (4,60%) нафар беморда цитомегаловирус этиологияли ретинит (хориоретинит) кузатилди.

ОИВ-кахексия (озиб кетиш синдроми) 37 (19,0%) нафар беморда аниқланди, ОИВ-ассоциирланган энцефалопатия эса 36 (18,6%) ҳолатда кузатилди.

Пневмоцист пневмония 6 (3,10%) нафар беморда кузатилди. Бунда беморларни кўпроқ нафас етишмаслиги, иситма, қуруқ йўтал, ҳолсизлик аломатлари безовта қилди.

Оддий герпес 33 (17,0%) нафар беморда кузатилди. У тери ва шиллик қаватларнинг ярали зарарланиши билан характерланди.

ОИВ инфекциясининг IV-босқичида Капоши саркомасининг улуши 4,10% ни ташкил қилди. Бунда 15 (7,70%) нафар беморда тери, 5 (2,60%) нафар беморда эса оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг зарарланиши кузатилди.

Бош миянинг токсоплазмози 1,50% ҳолатда аниқланди.

Бош миянинг лимфобласт лимфомаси 2 (1,0%) нафар беморда компьютер томографияси (КТ) асосида аниқланди.

Юқорида санаб ўтилган ҳолатлардан ташқари беморларда тукли лейкоплакия – 12 (6,20%), қайталанувчи ёки тарқоқ темиртки – 15 (7,70%), периферик нейропатия – 20 (10,3%) ҳолларда аниқланди. Шу билан бирга одам папилломаси вируси кўзгатадиган ўткир учли кондиллома 10 (5,10%) нафар беморда аниқланди. Юзаки замбуруғли зарарланиш 19 (9,80%) нафар беморда кузатилди. Терининг ноинфекцион зарарланиши себореяли дерматит шаклида 25 (12,9%) нафар ҳолларда кузатилди. 22 (11,3%) нафар кишиларда ангуляр хейлит, 33 (17,0%) нафар ҳолларда бактериал пневмония тарзида аниқланди.

Қўшимча касалликлардан сурункали С вирусли гепатит 65 (33,5%) нафар беморда, В вирусли гепатит 33 (17,0%) нафар, В+D вирусли гепатит 15 (7,70%) нафар ва В+С+D вирусли гепатит 11 (5,70%) нафар беморда аниқланди.

Беморларнинг деярли ярми (40,7%)да ОИВ аниқланганда CD4-лимфоцитлар сони 200 хужайра/мкл дан кам бўлган, шундан 16,0% кишида бу кўрсаткич 100 хужайра/мкл дан кам даражада аниқланди.

Антиретровирус терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлиги 141 нафар ОИВ юқтирган беморда ўрганилди. Беморларнинг ёши 18-69 ни ташкил қилди.

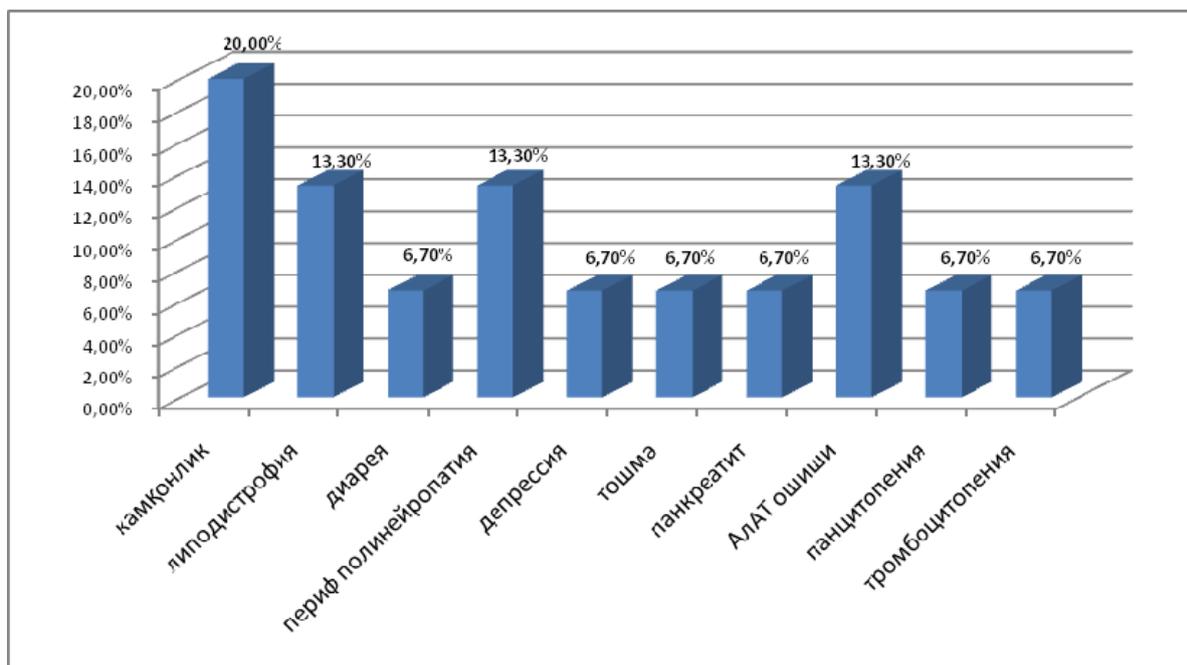
АРТнинг самарасизлиги ёки ножўя таъсири туфайли 141 бемордан 15 (10,6%) нафарида АРТ схемаси ўзгартирилди ёки тўхтатилди. АРТнинг хавфсизлиги терапия бошланганидан 4 ҳафта, 12 ҳафта, 24 ҳафта ва 48 ҳафта ўтгач баҳоланди.

Беморда аниқланган АРТ билан боғлиқ бўлган ҳар қандай вақтинча кузатилган ножўя клиник ёки лаборатор кўрсаткич АРВ дориларнинг ножўя таъсири деб баҳоланди.

АРВ дориларнинг эрта кузатиладиган ножўя реакциялари АРТ бошланганидан кейин биринчи 12 ҳафтада аниқланди. Азидотимидин қабул қилганда кузатилган камқонлик ва эфавиренц таъсирида кузатиладиган нейротоксик ўзгаришлар шу муддатда намоён бўлди.

Ритонавир билан кучайтирилган лопинавир (LPV/r)нинг бошқа дори билан алмаштирилиши кучли диарея синдроми билан боғлиқ бўлди.

Дориларнинг АРТ бошлангандан кейин кеч алмаштирилиш сабаблари кўпинча липодистрофия, периферик полинейропатия и панкреатит билан боғлиқ бўлди (1-расм).



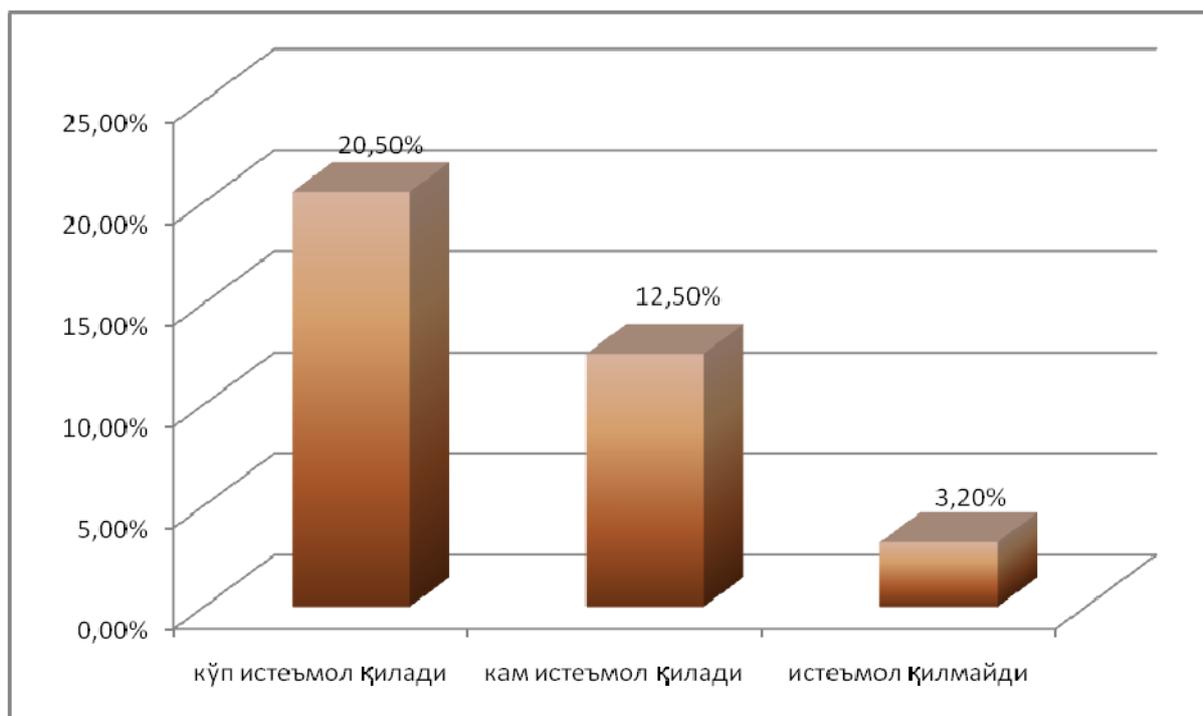
1-расм. Терапия схемасини ўзгартиришга сабаб бўлган АРТнинг асосий ноўя таъсирларининг учраш частотаси (n=15)

АРВ дориларнинг ноўя таъсирларидан камқонлик кўп (20%) учради. Камқонлиги бўлган беморларда CD4-лимфоцитларнинг ўртача кўрсаткичи $215,4 \pm 10,1$ кл/мкл ни ташкил қилган ҳолда, даволаш схемаси алмаштирилган камқонлиги бўлмаган беморларда бу кўрсаткич $291,1 \pm 9,87$ кл/мкл ни ташкил қилди ($P < 0,05$).

Диссертациянинг «**ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия самарадорлигига таъсир этувчи омиллар**» деб номланган тўртинчи бобида АРТ олаётган 141 беморда ижтимоий ва демографик омиллар ўрганилди. Тадқиқот натижаларининг таҳлили шуни кўрсатадики, беморнинг жинси, ёши ва ёндош касалликларнинг мавжуд ёки мавжуд эмаслиги АРТ самарадорлигига бевосита таъсир кўрсатмайди ($P > 0,05$).

АРТнинг самарадорлиги олий маълумоти бўлмаган (86,1%) беморларга нисбатан юқори (96,3%) даражада олий маълумотли беморларда аниқланди ($P < 0,05$), бу ҳолатни даволашга юқори даражадаги содиқлик билан тушунтириш мумкин.

Шу билан бирга, АРТнинг самарадорлиги спиртли ичимликлар истеъмол қиладиган беморларга (81,2%) нисбатан спиртли ичимликлар умуман истеъмол қилмайдиган беморларда юқори даражада (96,8%) аниқланди. АРТ самарасизлигининг шаклланишида спиртли ичимликлар кўп истеъмол қиладиган беморлар спиртли ичимликларни кам истеъмол қиладиган ёки умуман истеъмол қилмайдиган беморларга нисбатан хавф гуруҳини ташкил қилади (мос равишда 20,5%, 12,5% и 3,20%, ишончлилик киймати $P < 0,01$) (2-расм).



2-расм. ОИВ инфекцияли беморларда спиртли ичимликлар қабул қилиш ва АРТнинг самарасизлиги

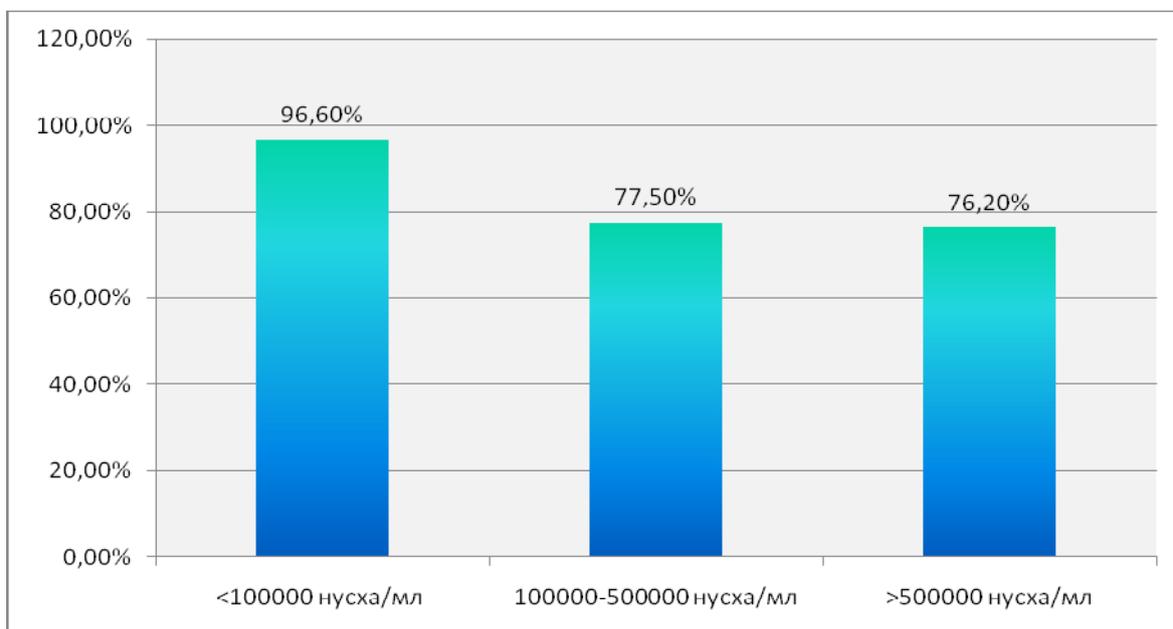
АРТ самарадорлигини гиёҳванд моддалар истеъмол қилишга боғлиқ ҳолда аниқлашда юқори ишончлилик қиймати кузатилди ($P < 0,01$), яъни гиёҳванд моддаларни истеъмол қилиш ОИВ инфекцияли беморларда АРТнинг самарасизлигини белгиловчи асосий омиллардан бири деб эътиборга олиш зарур.

ОИВ инфекциясининг кўп сонли клиник кўринишларидан бирорта ҳолатда ҳам АРТнинг самарадорлигига таъсир аниқланмади ($P < 0,01$). Шу билан бирга ёндош касаллиги бор ёки йўқлиги билан АРТ самарадорлиги ўртасида боғлиқлик аниқланмади ($P > 0,05$).

Диспансер кузатувининг самарадорлиги 104 ОИВ юқтирган беморда 3 гуруҳда ўрганилди. 1-гуруҳ диспансер кузатувида мунтазам бўлган беморлар (31 киши), 2-гуруҳ – диспансер кузатувида ўз вақтида қатнамаган беморлар (27 киши) ва 3-гуруҳ – диспансер кузатувида келмаган беморлар (46 киши). 3-гуруҳ бўйича маълумот етарли эмас. 12 йил диспансер кузатувидан кейин ҳам CD4 хужайралар миқдори 1-гуруҳда деярли сақланиб қолган ($533,1 \pm 45,7$ кл/мкл), 2-гуруҳда бу кўрсаткич 2 баравар камайган ($227,2 \pm 59,2$ кл/мкл).

CD4+ хужайраларнинг миқдори 200 хужайра/мкл дан кам бўлган ОИВ инфекцияли беморларда 200 хужайра/мкл дан кўп бўлган беморларга нисбатан АРТнинг самарасизлиги мос равишда куйидагича аниқланди: 18,4% ва 2,10%.

АРТнинг самарадорлиги кўпинча вирус юкламаси 100000 нусха/мл дан кам бўлган беморларда аниқланди. ОИВнинг ВЮ 100000 дан 500000 нусха/мл бўлган беморлар гуруҳида интерпретация қилиш мураккаблик туғдирди, чунки бу гуруҳда АРТ самарадорлиги орасидаги фарқ ишончли қийматда (77,3%) ВЮ 100000 нусха/мл га нисбатан кам ва ЮК 500000 нусха/мл бўлган беморларга яқин (76,6%) кўрсаткичда аниқланди (3-расм).



3-расм. АРТ самарадорлигининг ОИВ инфекцияли беморларда вирус юкламасининг дастлабки миқдорига боғлиқлиги

ОИВ инфекцияли беморларда АРТнинг самарасизлиги кузатилиши мумкин бўлган прогностик мезон сифатида ВЮ 500000 нусха/мл чегарасида аниқланди.

Диссертациянинг «**Сурункали С вирусли гепатити бўлган ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия фонида гепатобилиар тизимни даволаш самарадорлиги**» деб номланган бешинчи бобида гепатопротектор дори воситаси Фосфогливнинг самарадорлигини сурункали С вирусли гепатит билан оғриган беморларда АРТ фонида тадқиқот материаллари келтирилган.

АРТ фонида гепатопротектор Фосфогливнинг самарадорлиги жами 115 нафар сурункали С вирусли гепатит аниқланган ОИВ инфекцияли беморларда ўрганилган. Тадқиқот ўтказилган ОИВ инфекцияли беморлар 2 гуруҳга тақсимланди: асосий гуруҳни АРТ фонида Фосфоглив тайинланган сурункали С вирусли гепатити бўлган ОИВ инфекцияли беморлар (n=54), назорат гуруҳни эса Фосфоглив тайинланмаган сурункали С вирусли гепатит аниқланган ОИВ инфекцияси беморлар (n=61) ташкил қилди.

Фосфогливи кўллаш натижасида клиник ва лаборатория кўрсаткичларининг яхшилаши аниқланган.

Асосий гуруҳда назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан статистик қийматга эга бўлган қуйидаги кўрсаткичларда ижобий ўзгаришлар аниқланди: умумий ҳолсизликнинг камайиши (87,1 ва 51,3%), оғизда аччиқлик сезгиси (72,2% ва 31,3%), кўнгил айниши (27,8% ва 7,10%), ўнг қовурға остида оғирлик ёки оғриқ (61,5% ва 24,3%), склеранинг сариқлиги (33,9% ва 15,2%) кузатилди ($P < 0,05$). Касалликнинг қуйидаги белгилари бўйича гуруҳлар орасида фарқ аниқланмади: уйқусизлик (70,9% ва 65,7%), бўғимларда оғриқ (31,7% ва 27,9%), гепатомегалия (31,4% ва 27,6%) ва

спленомегалия (19,0% ва 19,0%), бу белгилар орасидаги фаркнинг ишончлилик даражаси $P > 0,05$ ни ташкил қилди.

ОИВ юқтирган беморларни даволашда Фосфоглив дори воситасининг қўлланилиши биокимёвий таҳлилларга ҳам ижобий таъсир кўрсатди: умумий билирубин миқдори ($39,9 \pm 2,1$ ва $18,2 \pm 1,2$ мкмоль/л), жигар ферментлари фаоллиги – АлАТ ($1,3 \pm 0,2$ ва $0,41 \pm 0,2$ ммоль/л), АсАТ ($0,96 \pm 0,2$ ва $0,37 \pm 0,1$ ммоль/л), тимол синамаси фаоллиги ($6,7 \pm 0,23$ ва $7,1 \pm 0,1$ бирлик), ишқорий фосфатаза ($297,3 \pm 2,6$ ва $158,5 \pm 2,1$ халқаро бирлик) ва ГГТП ($65,1 \pm 2,2$ ва $32,3 \pm 1,9$ ХБ) кўрсаткичларининг пасайиши кузатилди. Глюкоза ва холестерин миқдорининг оз миқдорда камайиши аниқланди.

Диссертациянинг «**ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия самарадорлигини оширишнинг тиббий-ташқилий омиллари**» деб номланган олтинчи бобида Республика ОИТСга қарши курашиш марказининг статистик маълумотлари ёритилган. ОИВ юқтирганларнинг кумулятив сони 2013 йилда 28250, 2014 йилда – 30315 ва 2015 йилда – 32872 нафар кишини ташкил қилган.

Республика бўйича 2015 йилда 4171, 2014 йилда – 4236 ва 2013 йилда эса – 4247 нафар ОИВ юқтирган кишалар рўйхатга олинган. 2013 йилда 22523 нафар, 2014 йилда – 25305 нафар ва 2015 йилда 28245 нафар ОИВ инфекцияли бемор диспансер назоратига олинган.

2013 йилда диспансер назоратида турган 22523 нафар бемордан 12121 (53,8%) нафар, 2014 йилда 25305 нафар бемордан 12312 (54,7%) нафар, 2015 йилда 28245 нафар бемордан 15322 (68,0%) нафар бемор клиник-биокимёвий, иммунологик ва вирусологик текширувлардан ўтган.

Ҳар йили ОИТСга қарши кураш марказларида 2,5 мингдан зиёд ОИВ инфекцияли шахс динамикада тиббий кузатув учун диспансер назоратига олинади. ОИВ инфекцияси юқтирганлик аниқланганлардан 2013 йилда – 2691 нафар, 2014 йилда – 2782 нафар, 2015 йилда – 2940 нафар шахс диспансер назоратига олинган бўлиб, бў кўрсаткич мос равишда 63,4%, 65,7% ва 70,5% ни ташкил қилди. Диспансер назоратига олган вақтда ОИВ инфекциясининг иккиламчи кўринишлари босқичида бўлган беморлар кумулятив сонининг ошиши ҳам кузатилган. 2013 йилда бун беморларнинг сони 8412 (37,3%), 2014 йилда – 10538 (41,6%), 2015 йилда – 12126 киши (42,9%)ни ташкил қилган. 2014 йилда бу беморлар сони 3,60% (III-клиник босқич) ва 1,30% (IV-клиник босқич)га ошган.

ОИВ инфекцияси эпидемиясининг турли босқичларида тиббий ёрдам учун мурожаат этган беморларнинг кўрсаткичлари ретроспектив таҳлил қилинди: биринчи босқич – 2000-2003 йиллар – эпидемиянинг бошланиши (айнан шу даврда ОИВ юқтирган беморларнинг сони кўпайди); иккинчи босқич – 2006 йил (антиретровирус терапия амалиётга киритилди ва учинчи босқич – ҳозирги замон (2013-2015 йй) босқичи.

Биринчи даврда 103 та, иккинчи даврда – 92 та ва учинчи даврда – 131 та амбулатор карта таҳлил қилинди.

Бугунги кунда рўйхатга олинганларнинг ўртача ёши 2000-2003 йилда қайд қилинганларга нисбатан 1,4 марта кўтарилган. Эпидемиянинг биринчи

даври (2000-2003 йй.)да ўртача ёш $24,9 \pm 0,8$, иккинчи босқич (2006 й.)да $28 \pm 0,5$ ни ташкил қилди. Ҳозирги даврда ўртача ёш $33,7 \pm 0,4$ ни ташкил қилади ($P < 0,01$). Биринчи даврда беморлар орасида 2 (1,95%) нафар, иккинчи даврда – 4 (3,60%) нафар, учинчи даврда – 11 (8,40%) нафар беморнинг ёши 50 дан ошган ($P < 0,01$).

Эпидемия ривожланиши билан маълумотга эга бўлганлар даражаси нисбатан кўтарилди ($P < 0,001$). Эпидемиянинг биринчи даврида олий маълумотлилар 14,6%, иккинчи даврда – 19,6%, ҳозирги даврда 27,5% кишини ташкил қилди.

Шундай қилиб, ҳозирги даврда касаллик кўпроқ катталар ва маълумотлилар орасида учрамоқда.

Диссертациянинг «**Антиретровирус дорилар олмайдиган ОИВ инфекцияли беморларда вируснинг антиретровирус дориларга генотипик резистентлиги (бирламчи резистентлик)**» деб номланган еттинчи бобида АРТ олмаётган беморларда ОИВнинг АРВ дориларга бирламчи резистентлигини аниқлаш натижалари ёритилган.

Текширилган беморлардан 20 (7,90%) нафар ОИВ юқтирган кишиларда ОИВнинг вирус юкламаси амплификация учун етарли бўлмаган.

226 (89,0%) нафар беморда ОИВ амплификация қилинди, лекин АРВ дориларга резистентлик намоён бўлиши билан боғлиқ бўлган мутацияларни генотиплашда чидамлилик аниқланмади.

ОИВ геномини генотипик текширишлар айрим кодонларда мутациялар билан боғлиқ бўлган резистентликни аниқлаш имконини берди. 8 (3,42%) нафар АРТ олмаётган ОИВ инфекцияли беморда амплификация ва генотиплашдан кейин айрим антиретровирус дориларга резистентлик (чидамлилик) аниқланди.

6 (75,0%) нафар беморда қайталама транскриптазининг нонуклеозидли ингибиторларига нисбатан юқори резистентлиги билан боғлиқ бўлган ОИВ мутацияси аниқланди. Қайталама транскриптазининг нуклеозидли ингибиторлари (КТНИ) ва протеаза ингибиторлари (ПИ)га нисбатан мутациялар кам ҳолларда аниқланди – битта ҳолатда қайталама транскриптазининг нуклеозидли ингибиторлари ва битта ҳолатда протеаза ингибиторларига нисбатан вирус чидамлилиги кузатилди. Тўрт нафар ОИВ инфекцияли беморда АРВ дорилардан эфавиренц ва невирапинга юқори даражада ОИВнинг резистентлиги аниқланди, бешинчи беморда невирапинга юқори чидамлилик ва ўртача даражада чидамлилик – эфавирензга, олтинчи беморда – юқори даражадаги резистентлик нельфинавирга, еттинчи беморда – паст даражада резистентлик азидотимидин ва ставудинга ва охириги беморда нельфинавирга ўрта даражада резистентлик аниқланди. 8 нафар бемордан 6 (75%) нафарида ОИВнинг АРВ дориларга резистентлиги К103N мутацияси кўринишида аниқланди (2-жадвал).

Шуниси эътиборлики, мазкур типдаги мутация фақатгина парентерал йўл билан инфекция юқтирган беморларда аниқланди, бу ҳолат жинсий алоқа орқали ОИВ юқтирган беморларда кузатилмади.

Антиретровирус дорилар олмаган беморларда ОИВ ферментлари – қайталама транскриптаза ва протеаза генларида ОИВнинг АРВ дориларга резистентлик мутацияларининг спектри

№	ID	ДПМ	Код	Ёши	Жинси	Касалликни клиник босқичи	ОИВнинг юқиш йўли	CD4+ хужай ралар	Вирус юкламаси	АРВ дориларга ОИВ мутацияси		
										НИОТ	ННИОТ	ИП
1	28	TCC	15	34	эркак	III	парентерал	233	128591		K103N	
2	250	NAM	7	33	аёл	II	парентерал	306	20969		K103N	
3	254	NAM	11	21	эркак	III	парентерал	132	240430		K103N	
4	356	SUR	10	28	аёл	IV	парентераль	121	13315307		K103N	
5	357	SUR	11	35	эркак	I	парентерал	301	150669		K103N	
6	361	SUR	15	32	аёл	III	парентерал	199	481936		K103N	
7	480	BUK	12	30	эркак	II	жинсий	241	215818			M46L
8	682	FER	22	41	аёл	III	жинсий	199	267102	M41L		

Метионинни лизинга 41 позицияда алмашиши (M41L мутацияси) битта беморда аниқланди ва қайталама транскриптазининг нонуклеозидли ингибиторлари (НИОТ)дан азидотимидин (AZT) ва ставудин (d4T)га резистентлик аниқланди.

Шуни таъкидлаш жоизки, мазкур позициядаги мутация кесишган ҳолдаги резистентлик, яъни бошқа гуруҳ АРВ дориларига нисбатан ҳам резистентлик ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. Азидотимидин (AZT)га резистентлик аниқланган M41L мутацияси абакавир (ABC), диданозин (ddI) ва тенофовир (TDF)га нисбатан ҳам чидамлилиқ намоён қилади.

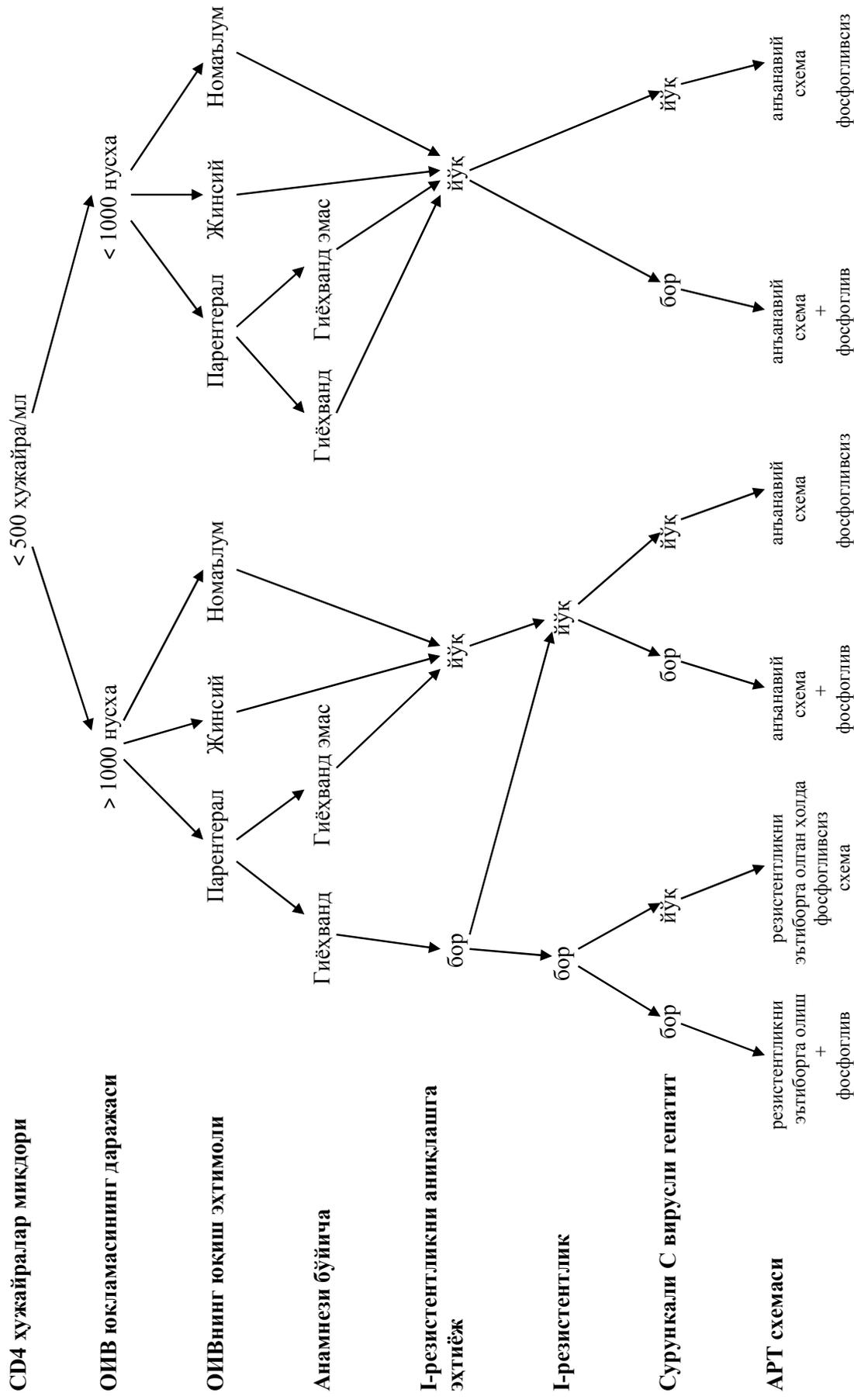
Қайталама транскриптазининг нуклеозидли ингибиторларидан 9 (3,85%) нафар кишида ставудин (D4T)га, 8 (3,42%) нафар беморда – азидотимидин (AZT)га, 4 (1,71%) нафар беморда – дидинозин (DDI)га, 3 (1,28%) нафар беморда – тенофовир (TDF)га ва 3 (1,28%) нафар беморда – абакавир (ABC)га нисбатан ОИВнинг резистентлиги аниқланди. Бу гуруҳ дорилардан ламивудин (3TC) ва эмтрицитабин (FTC)га 234 (100%) нафар тадқиқот ўтказилган беморларда вируснинг сезгирлиги аниқланди.

Қайталама транскриптазининг нонуклеозидли ингибиторларидан ўрта даражада резистентлик 5 (2,14%) кишида эфавиренц (EFV)га, 5 (2,14%) кишида юқори даражада резистентлик – неврапин (NVP)га, 6 (2,56%) нафар беморда паст даражада резистентлик рилпивирин (RPV)га нисбатан аниқланди. Муҳим ва бир-бирига боғлиқ бўлмаган ҳолдаги резистентликка сабаб бўлувчи омилларни аниқлашга қаратилган тадқиқотлар натижаларининг статистик таҳлили шуни кўрсатадики, беморнинг жинси, ёши, касалликнинг давомийлиги, спиртли ичимликлар истеъмол қилиши, сурункали С вирусли гепатит, сурункали пиелонефрит, сурункали бронхит каби ёндош касалликлар мавжудлиги ОИВнинг антиретровирус дориларга нисбатан резистентлик (чидамлилиқ) шаклланиш эҳтимолига статистик ишончли қийматда таъсир кўрсата олмайди.

ОИВнинг АРВ дориларга резистентлигини антиретровирус терапиядан олдин аниқлаш бугунги кунда ОИВ инфекцияли беморларни даволашда қўлланилаётган антиретровирус терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини таъминловчи омиллардан бири бўлиб хизмат қилади, чунки вирус репликациясининг самарали равишда камайиши ОИВ инфекция юқтирган шахсларнинг яшаш сифатини яхшилайти ва умрини узайтиради.

Олинган маълумотларга асосланиб ОИВ инфекцияли беморларда ОИВнинг АРВ дориларга бирламчи резистентлигини аниқлаш алгоритми ишлаб чиқилди (4-расм).

ОИВнинг АРВ дориларга нисбатан чидамлилиқ ривожланишини назорат қилиш тизимини амалиётга киритилишининг 12 ой давомидаги иқтисодий самарадорлиги республика миқёсидв 29538894 сўмни ташкил қилади. ОИВнинг АРВ дориларга резистентлигини аниқлаш орқали АРТнинг самарали схемаларини танлаш дастлабданоқ самарали терапия схемаларини қўллаш имконини беради ва шу асосда дориларнинг ноҳўя таъсири ва самарасизлик ҳолатларининг кузатилиш хавфи ҳамда оппортунистик касалликлар ривожланиш частотасини камайтиради.



4-расм. ОИВ инфекцияли беморларда ОИВнинг бирламчи резистентлигини АРТдан олдин аниқлаш алгоритми

ХУЛОСА

«ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия самарадорлигининг клиник-патогенетик жиҳатлари ва уни оптималлаштириш» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Табиий кечадиган ОИВ инфекциясида оппортунистик ва ёндош касалликларнинг спектри тарқоқ учрайдиган сил касаллиги (21,1%), кандидоз (20,1%), ЦМВИ (кўпинча оддий герпес вируси билан бирга учрайди) (18,0%) ва сурункали С вирусли гепатитларнинг кўп учраши билан тавсифланади ва улар ОИВ инфекциянинг зўрайиб бориши ва оғир кечишини белгилайди. Пневмоцист пневмония, токсоплазмоз ва бош мия лимфомаси кам учраши билан характерланади. Бунда CD4 лимфоцитларнинг кескин пасайиш даражаси 200 ҳужайра/мкл дан кам ҳолда аниқланади.

2. Нуклеозид асосидаги антиретровирус дориларни қўллаган ҳолда ўтказилаётган АРТ фониди 10,6% беморларда даволашнинг биринчи йилида терапия самарасизлиги ва асоратлари туфайли тўхтатилади ёки ўзгартирилади. AZT-ассоциирланган камқонлик (20,8%), липодистрофия (13,3%) ва периферик полиневропатия (13,3%) асосий асоратлардандир. Дори воситаларининг асоратларини кучайтирадиган омиллардан бири камқонлик ва CD4 лимфоцитлар миқдорининг даволашгача кам миқдорда аниқланишидир.

3. ОИВ инфекцияли беморларда сурункали С вирусли гепатит кўп (33,5%) учрайди, касаллик АРТ самарадорлигига таъсир қилмасида, АРВ дориларнинг гепатотоксик таъсирини кучайтиради, бу ОИВ инфекцияси ва вирусли гепатитни янада зўрайишига сабаб бўлади. Гепатопротектор Фосфоглив сурункали С вирусли гепатити бўлган ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия гепатотоксиклигини камайтириш, терапия самарадорлиги ва хавфсизлигини таъминлашга имкон берадиган воситалардандир, бу гепатобилиар тизимнинг клиник-лаборатор кўрсаткичларининг яхшиланиши билан намоён бўлади: ҳолсизлик 87,1% ва 51,3%, кўнгил айниши 27,8% ва 7,10%, АлАТ $1,3 \pm 0,2$ ва $0,41 \pm 0,2$ ммоль/л, $P < 0,05$.

4. Диспансер кузатувида содиқлик даражаси билан антиретровирус терапиянинг самарадорлиги орасида бевосита боғлиқлик аниқланди: узок муддат (12 йил) давомида мунтазам диспансер кузатувида бўлган ОИВ инфекцияли беморларда CD4 ҳужайраларнинг ўртача миқдори дастлабки даражада ($533,1 \pm 45,7$ кл/мкл) аниқланди, диспансер кузатувида содиқлиги паст беморларда эса бу кўрсаткич 2 марта пасайган ($227,2 \pm 59,2$ кл/мкл), $P < 0,05$.

5. АРТ олмаган ОИВ инфекцияли беморларда вирус геномини секвенс қилиш орқали АРВ дориларга бирламчи резистентликни аниқлаш тизими амалиётга киритилди, бу беморларда ОИВнинг бирламчи резистентлиги 3,42%ни ташкил қилди. 75,0% ҳолатда биринчи қатор АРТ схемасидаги невирапин ва эфавиренсга юқори даражада резистентлик билан ассоциирланган K103N типдаги мутация аниқланди. Бундай ҳолларда ОИВнинг резистентлиги деярли аниқланмаган протеаза ингибиторларини қўллаш самаралидир.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ**

НАУЧНО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВИРУСОЛОГИИ

БАЙЖАНОВ АЛЛАБЕРГАН КАДИРОВИЧ

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ
И ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У
БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

14.00.10 – Инфекционные болезни

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.1.DSc/Tib73

Диссертация выполнена в Научно исследовательском институте вирусологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу (www.ziyo.net).

Научный консультант:

Мусабает Эркин Исакович
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Атабеков Нурмат Сатиниязович
доктор медицинских наук

Вафакулов Садило
доктор медицинских наук, профессор

Худайкулова Гульнара Каримовна
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом (Российская Федерация)

Защита состоится «__» _____ 2018 г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской Академии (Адрес: 100109. г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+998 71) 1507825, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией 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 «__» _____ 2018 г.
(протокол рассылки № ____ от «__» _____ 2018 г.)

Л. Н. Туйчиев

Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

Н. У. Таджиева

Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, кандидат медицинских наук, доцент

Т. А. Даминов

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор, академик
Академии наук Республики Узбекистан

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире на сегодняшний день увеличение количество больных с инфекционными и соматическими заболеваниями среди разных слоев населения, снижение деятельности иммунной системы, широкое использование наркотических веществ, беспорядочные половые контакты, случаи заболеваемости туберкулезом создает условие для инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). По данным ВОЗ и Центров по борьбе со СПИДом «Количество ВИЧ-инфицированных составляет 36,7 миллион человек»¹ в этом направлении необходимо выполнять ряд работ, в настоящее время эффективным методом лечения данной инфекции является антиретровирусная терапия (АРТ) и при правильном подборе схем АРТ увеличивается продолжительность и повышается качество жизни лиц, живущих с ВИЧ, и в результате резкого снижения вирусной нагрузки ВИЧ снижается и риск передачи вируса иммунодефицита здоровому человеку, и соответственно уделяется особое внимание к совершенствованию лечения ВИЧ-инфекции и интенсивному ведению научно-исследовательских работ, требует оптимизации системы современного лечения и профилактических мер².

В мире с целью достижения высокой эффективности профилактических мер, направленных на улучшение качество клинико-патогенетических аспектов антиретровирусной терапии и её оптимизации у больных ВИЧ-инфекцией проводятся ряд научно-исследовательские работы, а именно: определение спектра оппортунистических и сопутствующих заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией; обеспечение эффективности и безопасности антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции; обоснование место факторов, влияющих на эффективность антиретровирусной терапии; влияние хронического гепатита С на эффективность антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, а также эффективность гепатопротекторов при сочетании данных инфекций; обоснование эффективности диспансеризации и её роль и место в совершенствовании АРТ у больных при ВИЧ-инфекции; определение первичной резистентности ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией, не получающих АРТ, что требует разработку методов выявления факторов, определяющих снижение эффективности АРТ и осложнений, наблюдаемых при побочных действиях антиретровирусной терапии.

На сегодняшний день в медицинской практике страны в снижении широко распространенных заболеваний, соответственно анализ клинико-патогенетических аспектов эффективности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, создание системы эффективной терапии заболевания и уменьшение его осложнений, увеличение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных больных является одним из актуальных задач, стоящих перед медицинскими работниками.

¹ Global AIDS Update, UNAIDS, 2016

² Данные ВОЗ, 2014

Целевое выполнение данных задач в соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годы³ отмечено «повышение качества оказания медицинской и социально-медицинской помощи, формирование здорового образа жизни среди населения, укрепление материально-технической базы медицинских учреждений, сферы здравоохранения, в первую очередь первичного звена, системы скорой и неотложной медицинской помощи, укрепление здоровья семьи, охрана материнства и детства», а также поднятие на новый уровень профилактики и диагностики инфекционных заболеваний оказания современной медицинской помощи даст возможность обеспечения снижения показателей заболеваемости среди населения и увеличения продолжительности жизни больных путем усовершенствования применения современных технологий и повышения качества оказания медицинской помощи населению.

Настоящая диссертационная работа в определенной степени служит выполнению в рамках исполнения задач, поставленных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», №ПП-3493 от 25 января 2018 года «О мерах по совершенствованию системы противодействия распространению заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека в Республике Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁴. Научно-исследовательские работы, направленные на изучение клинко-патогенетических аспектов эффективности и оптимизации антиретровирусной терапии проводятся в ведущих научно-исследовательских центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в Duke Global Health Institute, University of Washington, University of Minnesota (США), University of British Columbia (Канада), Karolinska University (Швеция), University of New Mexico (Мексика), University of Ferrara (Италия), University of Gondar (Эфиопия), University College London (Великобритания), Universitat Autònoma de Barcelona (Испания), Université de Montpellier (Франция), Sapienza Universidade Federal de Minas Gerais (Бразилия), Florence University (Италия), Федеральный научно-исследовательский Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и Иркутский Государственный Медицинский Университет (Российская

³Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. №УП-4947 «Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах».

⁴Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведен на основании www.who.int; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed; www.highwire.org; <http://www.cochranelibrary.com>; <http://www.rsl.ru>; <http://www.biomedcentral.com>. и др. источников.

Федерация), Ташкентская медицинская академия и Научно-исследовательский институт Вирусологии (Республика Узбекистан).

В мире на основании полученных результатов научных исследований, направленных на обеспечение практического решения проблем, связанных с факторами, влияющих на эффективность и безопасность антиретровирусной терапии, а также с определением устойчивости ВИЧ, были получены важные научные результаты, а именно: доказано повышение мочевины и креатинина в результате системного применения антиретровирусных лекарственных препаратов у больных ВИЧ-инфекцией (University of California, США), доказана высокая частота встречаемости вирусного гепатита С и других инфекционных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных (University of British Columbia, Канада); обосновано воспаление жировой ткани, развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы, снижение маркеров метаболического синдрома и уровня Lipocalin-2 у больных ВИЧ-инфекцией (University of Ferrara, Италия); доказана необходимость внедрения системы антиретровирусной терапии с целью снижения риска передачи ВИЧ, показателя смертности (University College London, Великобритания) и предупреждения передачи ВИЧ через пересадки органов (University of Washington, США); доказано нарушение метаболических процессов в организме, а также усиление дислипидемии и обострения заболеваний сердечно-сосудистой системы при применении АРТ (Universidade Federal de Minas Gerais, Бразилия); обоснованы клиничко-патогенетические аспекты эффективности антиретровирусной терапии и разработана система её оптимизации (Ташкентская медицинская академия и Научно-исследовательский институт вирусологии, Узбекистан).

В мире проводятся ряд исследований по изучению клиничко-патогенетических аспектов антиретровирусной терапии и её оптимизации у больных ВИЧ-инфекцией, в том числе разработка системы снижения вирусной нагрузки для предупреждения передачи ВИЧ-инфекции среди разных слоев населения; обоснование места и значения факторов, влияющих на эффективность АРТ; обоснование влияния хронического вирусного гепатита С на эффективность и безопасность антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией и эффективность гепатопротекторов при сочетанной инфекции; разработка механизмов по предупреждению осложнений, развивающихся в результате снижения эффективности АРТ; выявление частоты распространенности первичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у больных ВИЧ-инфекцией, не получающих АРТ и разработка её системы надзора; создание модели, направленной на повышение эффективности мониторинга первичной резистентности; совершенствование эффективности применения антиретровирусных препаратов нескольких групп и разработка системы оценки её эффективности.

Степень изученности проблемы. Научные исследования показывают, что широко освещены вопросы выявления факторов, влияющих на эффективность АРТ и разработки мер по устранению их (Кравченко А.В.,

2008; Рахманина Н.Ю., 2012; Захарова Н.Г., 2013; Reitter A. et al., 2016; Bertagnolio S. et al., 2008; Wolfe D. et al., 2010). В литературе мало освещены результаты исследований о факторах, влияющих на эффективность АРТ у больных (Ющук Н.Д., 2011). В том числе, нет научно обоснованных лабораторных критериев взаимосвязи между приверженностью к диспансерному наблюдению и эффективностью антиретровирусной терапии (Беляева В.В., 2010). В последние годы по данным зарубежных источников, работы по неэффективности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией часто посвящены к проблемам развития резистентности ингибиторам обратной транскриптазы ВИЧ (Troya J. et al., 2016; Tostevin A. et al., 2016; Von Braun A. et al., 2017).

В Республике Узбекистан исследования по эффективности и безопасности АРТ, а также развитию устойчивости ВИЧ к АРВ препаратам начали проводиться недавно. На сегодняшний день имеются исследования лишь по изучению эпидемиологических аспектов распространения ВИЧ с определением типов вируса среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), усовершенствованию системы назначения АРТ у детей и особенности перинатальной ВИЧ-инфекции, а также разработке критерии назначения АРТ среди этих детей (Залыалиева М.В., 2008; Ким О.В., 2012; Худайкулова Г.К., 2017).

Но, не изучены комплекс факторов, определяющих и влияющих на эффективность и безопасность антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией, не изучена связь между приверженностью диспансерного наблюдения больных и эффективностью антиретровирусной терапии. На сегодняшний день не проведены исследования по изучению гепатотоксичности антиретровирусных препаратов и снижению данного побочного действия препаратов. Не определена резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам у взрослых больных ВИЧ-инфекцией – одна из основных причин неэффективности АРТ. Оптимизация АРТ через разработку системы выявления резистентности, приводящей к неэффективности антиретровирусной терапии у этих больных, определяет актуальность данной работы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного научного исследования НИИ вирусологии МЗ РУз «Выявление значимых мутаций в геноме вируса и больного, определяющие эффективность терапии при ВИЧ-инфекции и хроническом гепатите С» (2012-2016 гг.).

Цель исследования: оптимизация антиретровирусной терапии путем изучения клинко-патогенетических особенностей эффективности и безопасности антиретровирусной терапии, а также определения резистентности вируса к антиретровирусным препаратам у больных ВИЧ-инфекцией.

Задачи исследования:

определить спектр оппортунистических и сопутствующих заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией;

установить эффективность и безопасность антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции;

выявить факторы, не связанные и связанные с основным заболеванием, а также сопутствующие заболевания, влияющие на эффективность антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции;

установить влияние хронического вирусного гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией на эффективность и безопасность АРТ, а также определить эффективность гепатопротекторов при сочетании этих инфекций;

оценить эффективность диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных лиц и ее роль в усовершенствовании АРТ;

установить распространенность первичной резистентности ВИЧ к АРВ препаратам среди ВИЧ-инфицированных лиц, не получающих АРТ, и разработать системы её надзора.

Объектом исследования явились статистические данные Республиканского и областных центров по борьбе со СПИДом по заболеваемости ВИЧ-инфекцией, 1114 ВИЧ-инфицированных больных, пролеченных в клиниках Научно-исследовательского института вирусологии МЗ РУз и Республиканского Центра по борьбе со СПИДом.

Предметом исследования были венозная кровь, сыворотка крови, плазма крови, РНК ВИЧ с целью оптимизации клинико-патогенетических аспектов антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией.

Методы исследования. Для решения задач и достижения цели исследования в работе использовались общеклинические, биохимические, иммунологические, вирусологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлен спектр оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных, их роль в прогрессировании заболевания и отрицательное влияние на их профилактику;

доказано, что систематический надзор за встречаемостью побочных действий и снижением эффективности антиретровирусной терапии является одним из важных факторов в оптимизации АРТ у больных ВИЧ-инфекцией;

доказано положительное влияние фосфоглива на деятельность печени в лечении патологии гепатобилиарной системы на фоне АРТ у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с хроническим вирусным гепатитом С;

доказано снижение чувствительности ВИЧ к антиретровирусным препаратам, а также изменение в РНК ВИЧ на основе молекулярно-генетических исследований;

разработана система надзора за первичной резистентностью вируса иммунодефицита к антиретровирусным препаратам до применения антиретровирусной терапии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:
обоснован дифференцированный подход определения факторов, обуславливающих неэффективность и побочных действий антиретровирусной терапии;

рекомендовано включение в АРТ гепатопротектора фосфоглива при лечении ВИЧ-инфекции, сочетанной с хроническим вирусным гепатитом С;

обосновано предпочтительность применения схем, содержащих ингибиторов протеазы при ВИЧ-инфекции, к которым выявлена низкая устойчивость вируса;

рекомендовано определение первичной резистентности ВИЧ к АРВ препаратам у больных ВИЧ-инфекцией перед началом АРТ и применения гепатопротекторов при HIV+HCV коинфекции.

разработана система надзора за резистентностью ВИЧ к АРВ препаратам для снижения темпа распространения устойчивых штаммов ВИЧ среди населения, повышения качество лечения и экономической эффективности АРТ при ВИЧ-инфекции.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования определяется применением теоретических и практических подходов и методов, достаточным объемом выборки больных, а также примененными в исследованиях современными, взаимодополняющими клиническими, иммунологическими, молекулярно-генетическими, вирусологическими и статистическими методами. Использование разных методов позволило установить закономерности клинико-патогенетических аспектов эффективности и оптимизации антиретровирусной терапии, заключение и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в научном обосновании важности выявления основных факторов, влияющих на эффективность и безопасность АРТ при ВИЧ-инфекции; установления эффективности гепатопротекторов для снижения гепатотоксичности АРТ; выявление механизма формирования резистентности к препаратам стало основанием для продолжения в республике в будущем глубоких научных исследований в данном направлении. Проведенные молекулярно-генетические исследования показали низкую частоту встречаемости устойчивых к лекарственным препаратам штаммов вируса.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что разработанный алгоритм тестирования на первичную резистентность ВИЧ к АРВ препаратам перед АРТ и применения гепатопротекторов при HIV+HCV коинфекции приводит к снижению социально-экономического ущерба в обществе путем правильного выбора ранней диагностики и методов лечения, что даст возможность увеличения продолжительности жизни и снижения инвалидности больных ВИЧ-инфекцией.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов изучения клинико-патогенетических аспектов эффективности антиретровирусной терапии и её оптимизации у больных ВИЧ-инфекцией:

утверждены методические рекомендации «Внедрение системы надзора за устойчивостью ВИЧ к антиретровирусным препаратам» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/83 от 27 декабря 2016 г.) на основе оптимизации эффективности антиретровирусной терапии и улучшения качества жизни больных. Данные методические рекомендации дали возможность улучшения диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, а также внедрения механизма диагностики и лечения при сочетании ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита С.

Результаты научных исследований, полученных по организацию медицинской помощи и профилактике ВИЧ-инфекции, включены в приказ №80 Министра здравоохранения «О совершенствовании организации медицинской помощи и меры профилактики ВИЧ-инфекции в Республике Узбекистан» от 28 марта 2012 года и внедрены в практическую деятельность Центров по борьбе со СПИДом (справка Министерства здравоохранения №8н-з/61 от 29 декабря 2017 г.). Данный приказ дал возможность усовершенствовать систему лечения больных ВИЧ-инфекцией в Центрах по борьбе со СПИДом;

Результаты научных исследований, полученных по тактике ведения ВИЧ-инфицированных больных с сочетанной инфекцией, включены в клинический протокол «ВИЧ и вирусный гепатит С: тактика ведения больных с сочетанной инфекцией» Министра здравоохранения от 8 января 2010 года и внедрены в практическую деятельность клиник Центров по борьбе со СПИДом (справка Министерства здравоохранения №8н-з/61 от 29 декабря 2017 г.). Данный протокол дал возможность правильно организовать системы лечения больных ВИЧ-инфекцией;

Научные результаты, полученные по повышению эффективности антиретровирусной терапии с целью увеличения продолжительности и повышения качества жизни больных ВИЧ-инфекцией, внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в лечебный процесс клиники НИИ вирусологии МЗ РУз, Республиканского Центра по борьбе со СПИДом, Самаркандского и Сурхандарьинского областных Центров по борьбе со СПИДом (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/61 от 29 декабря 2017 г.). Результаты внедрения в практику позволили уменьшить расходы антиретровирусной терапии на 29538894 сумов за 12 месяцев и снизить риск формирования резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 17 научных конференциях, в том числе в 5 международных и 12 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликовано 45 научных работ, в том числе 17 журнальных статей, из них 13 в республиканских и 4 в зарубежных

журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения и списка использованной литературы. Объем текстового материала составляет 170 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, 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 «**Современные аспекты антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции**» диссертации приведены современные данные, посвященные эпидемиологической характеристике ВИЧ-инфекции, естественному течению ВИЧ-инфекции, современным принципам лечения ВИЧ-инфекции и резистентности вируса иммунодефицита человека к антиретровирусным препаратам, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе «**Материалы и методы оценки антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции**» диссертации описаны материал и методы исследования, включающие общую характеристику исследуемого материала, иммунологических, вирусологических и молекулярно-генетических методов исследования больных. Сбор клинического материала осуществлялся в отделении для больных с ВИЧ-инфекцией клиники НИИ вирусологии МЗ РУз, на базе Республиканского и территориального центрах по борьбе со СПИДом. Работа основана на результатах исследования 1114 больных ВИЧ-инфекцией, которые были включены в разные группы исследования в зависимости от задач исследования (таб. 1).

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных

Контингент больных и цель обследования	Количество больных
Изучение спектра оппортунистических и сопутствующих заболеваний у больных с естественным течением ВИЧ-инфекции	194
Оценка безопасности антиретровирусной терапии и выявление факторов, влияющих на эффективность антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией	141

Анализ эффективности комплексного лечения гепатобилиарной системы у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с хроническим вирусным гепатитом С на фоне антиретровирусной терапии	115
Ретроспективный анализ амбулаторных карт диспансерного наблюдения больных ВИЧ-инфекцией в разные периоды эпидемии	326
Эффективность диспансерного наблюдения больных ВИЧ-инфекцией	104
Изучение первичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам путем секвенса вируса у больных ВИЧ-инфекцией, не получающих антиретровирусные препараты	234

В исследовании применялись методики, рекомендованные ВОЗ. Диагноз «ВИЧ-инфекция» верифицирован в лабораторном комплексе Республиканского Центра по борьбе со СПИДом на основании обнаружения в сыворотке крови обследованных пациентов специфических антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуноблота (ИБ).

Клиническое наблюдение за обследованными больными осуществлялось в динамике заболевания.

Определение CD4-клеток (Т-лимфоцитов) проводилось методом проточной цитофлуометрии.

С целью изучения резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам проводилось секвенирование (секвенс) генома ВИЧ в регионе POL в Референс лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ вирусологии МЗ РУз

У всех больных при поступлении в стационар была проведена рентгенография или флюорография грудной клетки с целью выявления активного процесса туберкулеза.

Ретроспективный анализ амбулаторных карт проводился путем изучения клинико-лабораторных показателей ВИЧ-инфицированных больных, находящихся на диспансерном учете в разных этапах эпидемии ВИЧ-инфекции.

Для изучения состояния органов гепатобилиарной системы – печени, желчного пузыря, селезенки и поджелудочной железы проведено ультразвуковое исследование (УЗИ). При необходимости выполнялась томография органов грудной клетки и компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга.

Резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам проводилось путем генотипирования вируса. Генотипирование – это непосредственное определение мутаций генома клинического изолята ВИЧ.

Для интерпретации результатов секвенирования ДНК использовались запатентованные программы, прилагаемые к тест-системам. Анализ результатов осуществлялся с помощью специализированных программ,

находящихся в свободном доступе в Интернете с мировой базой данных, представленной на сайте Стенфордского университета: <http://hivdb6.stanford.edu>.

Статистическую обработку полученных данных проводили на основании формул, описанных Ойвиным с использованием специальных программ на МК-61 и Microsoft Excel. При этом выявлены среднее арифметическое значение показателя (M), стандартная ошибка среднего арифметического значения (m) и относительные величины (частота, %). Достоверная разница между отдельными показателями определялась с использованием критерия Стьюдента – t. Различия между показателями считались достоверными при $p < 0,05$, высоко достоверными – при $p < 0,001$, недостоверными – при $p > 0,05$.

В третьей главе «**Естественное течение ВИЧ-инфекции и безопасность антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией**» диссертации описывали частоту встречаемости оппортунистических и сопутствующих заболеваний и проведена оценка эффективности и безопасности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией. Нами установлено, что продолжительность стадии СПИДа у пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции в среднем составляла $10,3 \pm 0,79$ месяцев, при этом минимальная продолжительность этой стадии была равна 3 месяцам, а максимальная – 22 месяцам.

У мужчин ВИЧ-инфекция на момент выявления находилась в более тяжелых стадиях, чем у женщин ($P < 0,05$). Ведущее положение среди вторичных заболеваний занимает туберкулез. На его долю приходится 34,0%, из которых у 25 (12,9%) обследуемых выявлен туберкулез легких. У 41 (21,1%) – ВИЧ-ассоциированный туберкулезный процесс наблюдался в генерализованной форме.

Наиболее часто (87,1%) у обследованных больных выявлен рецидивирующий кандидоз слизистых, а системный кандидоз с поражением пищевода – у 20,1% больных.

На следующем месте по частоте вторичных заболеваний находится генерализованная форма цитомегаловирусной инфекции (18,0%) с поражением желудочно-кишечного тракта, в 9 случаях (4,60%) наблюдался ретинит (хориоретинит) цитомегаловирусной этиологии.

ВИЧ-кахексия (синдром истощения) установлен у 37 (19,0%) пациентов, а ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия – у 36 (18,0%) больных.

Пневмоцистная пневмония в спектре вторичных заболеваний у больных составила 3,10% (6 пациентов). Больных часто беспокоили одышка, лихорадка, сухой кашель, резкая слабость.

Простой герпес наблюдался у 33 (17,0%) больных, он проявлялся язвенным поражением кожи и слизистых оболочек.

Удельный вес саркомы Капоши у больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД составил 4,10%. При этом у 15 (7,70%) больных была поражена кожа, у 5 (2,60%) больных в патологический процесс были вовлечены слизистые полости рта.

Токсоплазмоз головного мозга встречался в 1,50% случаях.

Лимфобластная лимфома головного мозга у обследованных больных была обнаружена у 2 (1,00%) пациентов на основе проведения компьютерной томографии (КТ).

Кроме вышеперечисленных состояний, у больных были выявлены: волосистая лейкоплакия языка – 12 (6,20%), повторный или диссеминированный опоясывающий лишай – 15 (7,70%), периферическая нейропатия – 20 (10,3%). Также наблюдались поражения кожи, вызванные вирусом папилломы человека (остроконечные кондиломы) в 5,10% случаях (10 человек), поверхностные грибковые поражения кожи в 9,80% (19 больных), неинфекционные поражения кожи в виде себорейного дерматита у 25 (12,9%) пациентов, ангулярный хейлит у 22 (11,3%), бактериальная пневмония у 33 (17,0%) больных.

Из сопутствующих заболеваний хронический вирусный гепатит С диагностировался у 65 (33,5%), В – у 33 (17,0%), В+D – у 15 (7,70%) и В+С+D – у 11 (5,70%) больных.

Практически половина пациентов (40,7%), у которых выявлена ВИЧ-инфекция, имели уровень CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мл, из них менее 100 кл/мл имели 16,0%.

Оценка эффективности проводимой антиретровирусной терапии нами была проведена у 141 ВИЧ-инфицированных больных в возрасте от 18 до 69 лет.

Среди 141 больных у 15 (10,6%) выявлены случаи замены схемы антиретровирусной терапии из-за неэффективности и/или побочных реакций. Оценка безопасности антиретровирусной терапии проводилась с помощью сбора клинических и лабораторных данных исходя из мониторинга посещений через 4 недели, 12 недель, 24 недели и 48 недель после начала терапии.

Наблюдаемое любое нежелательное клиническое или лабораторное явление у больных, временно связанное с антиретровирусной терапией, оценивалось в качестве побочного действия антиретровирусных (АРВ) препаратов.

Ранние нежелательные побочные реакции АРВ препаратов наблюдались в первые 12 недель от начала АРТ. К ним относились анемия на фоне приема азидотимидина и нейротоксические изменения на эфавиренц. Замена препарата лопинавира, усиленного ритонавиром (LPV/r), была связана с появлением выраженного диарейного синдрома.

Причины замены препаратов на более поздних сроках приема АРТ чаще всего были связаны с такими проявлениями, как липодистрофия, периферическая полинейропатия и панкреатит.

Побочные эффекты АРТ, приводящие к изменению (отмене) схемы терапии, приведены на рис. 1.

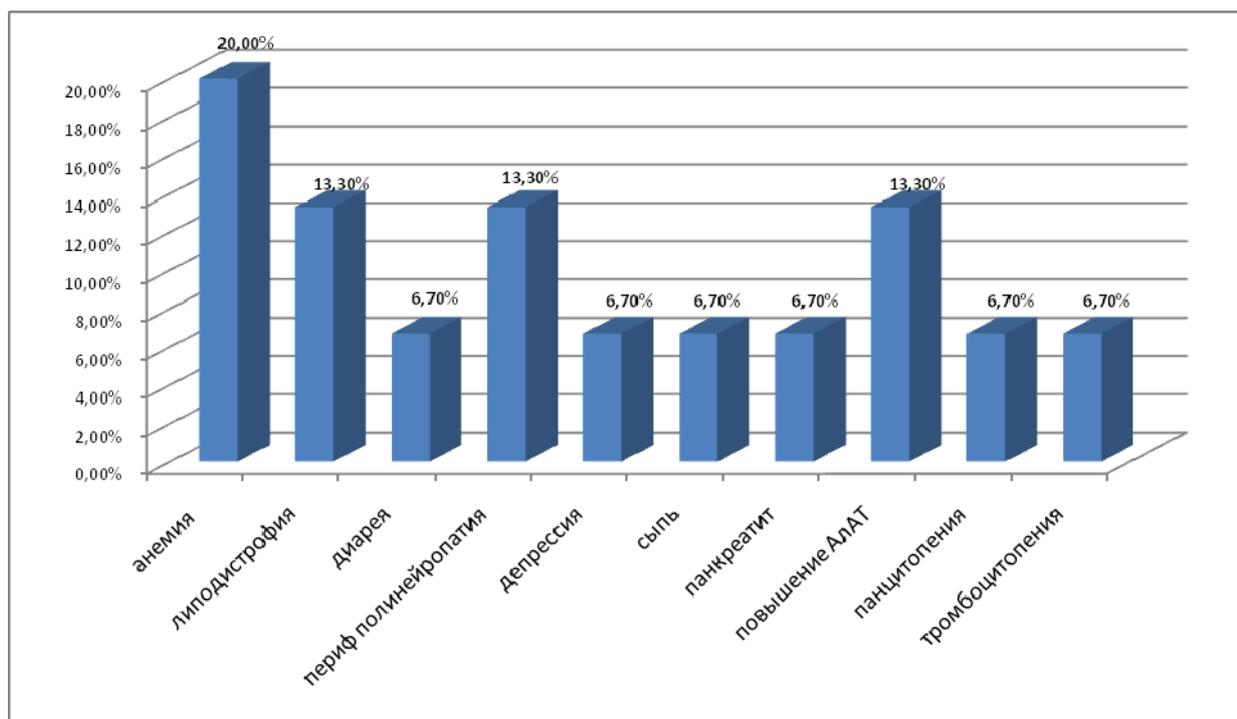


Рис.1. Частота основных побочных реакций АРТ, которые привели к изменению схемы терапии (n=15)

Из побочных действий антиретровирусных препаратов наиболее часто (20%) выявлена анемия. Больные с анемией имели средний уровень CD4-лимфоцитов $215,4 \pm 10,1$ кл/мкл, тогда как у больных без анемии, у которых была изменена схема, данный показатель составил $291,1 \pm 9,87$ кл/мкл ($P < 0,05$).

В четвертой главе **«Факторы, влияющие на эффективность антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией»** диссертации изучено влияние демографических и социальных факторов на эффективность антиретровирусной терапии. Анализ результатов исследования показывают, что пол и возраст больного, а также наличие сопутствующих заболеваний не оказывают непосредственное влияние на эффективность антиретровирусной терапии ($P > 0,05$).

Эффективность антиретровирусной терапии была наибольшей (96,3%) у больных с высшим образованием, чем у больных без высшего образования (86,1%) при $P < 0,05$, что можно связывать с высоким уровнем приверженности к лечению.

Также хорошо прослеживалась высокая (96,8%) эффективность АРТ среди не употребляющих алкоголь больных по сравнению с больными, часто употребляющими алкоголь (81,2%). Группу риска по формированию неэффективности АРТ составляли лица с частым употреблением алкоголя, чем в группе больных с редким употреблением алкоголя и в группе больных без употребления алкоголя (20,5%, 12,5% и 3,20% соответственно, при $P < 0,01$) (рис 2).

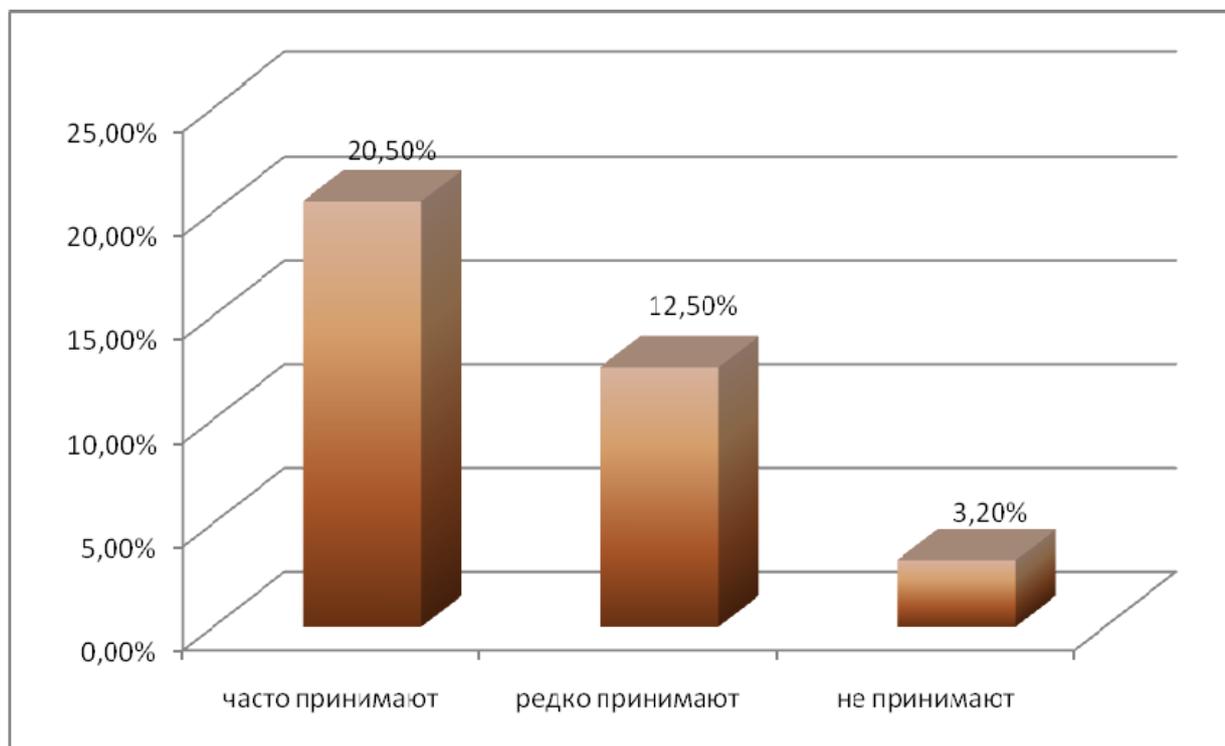


Рис. 2. Прием алкоголя ВИЧ-инфицированными и коэффициенты неэффективности АРТ

При определении эффективности АРТ в зависимости от приема наркотических веществ, было получено высокой степени достоверности различий ($P < 0,01$), то есть прием наркотических веществ следует учитывать, как один из основных факторов неэффективности антиретровирусной терапии. Также не выявлена разница достоверности среди больных, имевших или не имевших сопутствующих заболеваний ($P > 0,05$).

Из многочисленных клинических проявлений ВИЧ-инфекции среди обследованных лиц ни в одном случае влияние на эффективность проводимой антиретровирусной терапии выявлено не было ($P > 0,05$).

Эффективность диспансеризации изучена у 104 ВИЧ-инфицированных, которые распределены на 3 группы: 1-группа – пациенты с высокой приверженностью к диспансеризации (31 чел), 2-группа – со средней приверженностью (27 чел) и 3-группа – с низкой приверженностью (46 чел). В 3-группе было слишком мало информации. Через 12 лет диспансерного наблюдения средний уровень CD4 клеток в 1-группе остался прежним ($533,1 \pm 45,7$ кл/мкл), а во 2-группе он снизился в 2 раза ($227,2 \pm 59,2$ кл/мкл).

Высокая неэффективность АРТ выявлена у больных ВИЧ-инфекцией, у которых содержание CD4+ клеток составило менее 200 кл/мкл, чем у больных с показателем CD4+ клеток более 200 кл/мкл, соответственно 18,4% и 2,10%.

Наиболее благоприятной с точки зрения эффективности АРТ оказалась группа больных с вирусной нагрузкой менее 100000 коп/мл. Довольно сложной для интерпретации оказалась уникальность группы при величине ВН ВИЧ от 100000 до 500000 коп/мл, так как разница эффективности АРТ в этой группе была достоверно ниже (77,3%), чем в группе с ВН менее 100000 коп/мл (96,4%) и ближе к группе больных, у которых ВН была более 500000 коп/мл (76,6%) (рис 3).

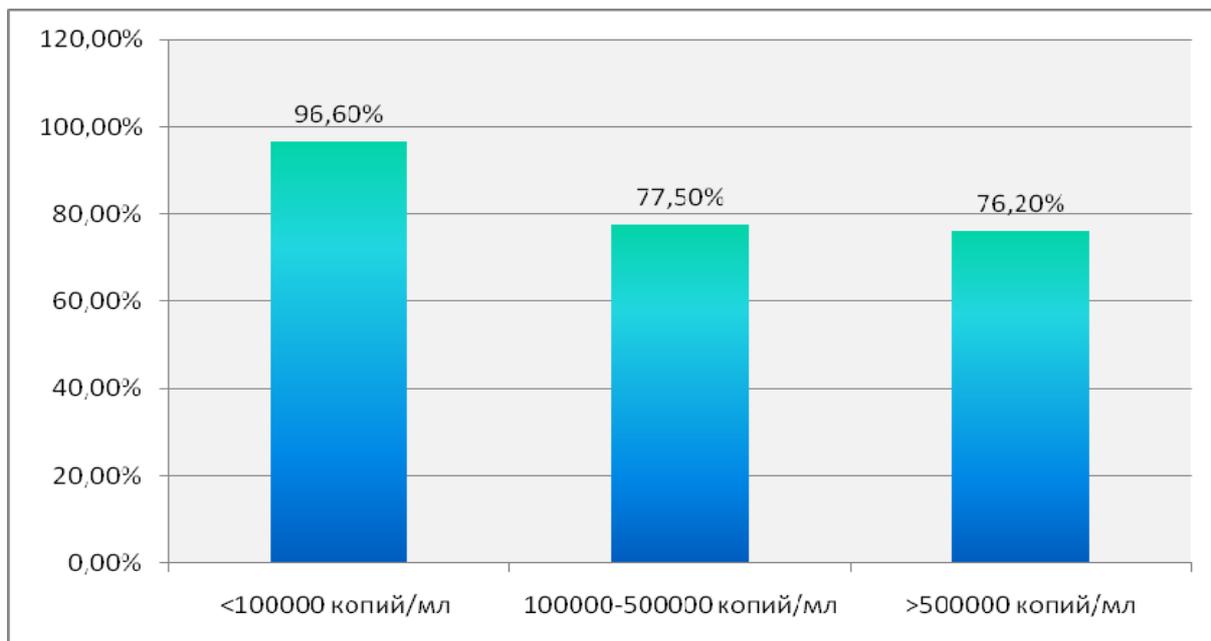


Рис. 3. Эффективность АРТ в зависимости от первоначального уровня вирусной нагрузки у больных ВИЧ-инфекцией

Прогностическим критерием риска развития неэффективности АРТ у больных ВИЧ-инфекцией явилась высокая вирусная нагрузка (>500000 копий/мл).

В пятой главе «**Эффективность лечения гепатобилиарной системы у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с хроническим вирусным гепатитом С на фоне антиретровирусной терапии**» диссертации представлены материалы изучения эффективности гепатопротектора Фосфоглив при включении в комплексную терапию больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с хроническим вирусным гепатитом С на фоне АРТ.

Под нашим наблюдением находились всего 115 больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с хроническим вирусным гепатитом С. Больные были разделены на 2 группы: основную группу составили больные ВИЧ-инфекцией, сочетанной с хроническим вирусным гепатитом С, которым назначен фосфоглив на фоне АРТ (n=54), контрольную группу составили больные ВИЧ-инфекцией, сочетанной с хроническим вирусным гепатитом С, которым назначена АРТ без фосфоглива (n=61).

Применение Фосфоглива привело к значительному уменьшению или исчезновению клинических симптомов.

У больных основной группы по сравнению с контрольной группой выявлены ряд статистически достоверных положительных изменений: уменьшение общей слабости (87,1 и 51,3%), горечи во рту (72,2% и 31,3%), тошноты (27,8% и 7,10%), боли или тяжести в правом подреберье (61,5% и 24,3%), желтушности склер (33,9% и 15,2%) при (P<0,05), тогда как достоверных различий между группами не выявлены в отношении таких симптомов, как бессонница (70,9% и 65,7%), боли в суставах (31,7% и 27,9%), гепатомегалия (31,4% и 27,6%) и спленомегалия (19,0% и 19,0%) при P>0,05.

При включении препарата Фосфоглив в базисную терапию больных ВИЧ-инфекцией на фоне АРТ прослеживалась положительная динамика также со стороны биохимических показателей: отмечалось снижение содержания общего билирубина ($39,9 \pm 2,1$ и $18,2 \pm 1,2$ мкмоль/л), активности печеночных ферментов – АлАТ ($1,3 \pm 0,2$ и $0,41 \pm 0,2$ ммоль/л), АсАТ ($0,96 \pm 0,2$ и $0,37 \pm 0,1$ ммоль/л), тимоловой пробы ($6,7 \pm 0,23$, $7 \pm 0,1$ ед), ЩФ ($297,3 \pm 2,6$ и $158,5 \pm 2,1$ МЕ), ГГТП ($65,1 \pm 2,2$, $32,3 \pm 1,9$ МЕ). Отмечалось незначительное снижение содержания холестерина и глюкозы крови.

В шестой главе «**Медико-организационные факторы повышения эффективности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией**» диссертации описано, что по статистическим данным Республиканского центра по борьбе со СПИДом кумулятивное количество ВИЧ-инфицированных лиц в 2013 году составило 28250, в 2014 году – 30315 и в 2015 году – 32872 человек.

За 2015 год зарегистрировано 4171 ВИЧ-инфицированных пациентов по республике, за 2014 год – 4236 и за 2013 год – 4247 пациентов. В 2013 году на диспансерном наблюдении состояло всего – 22523 пациентов, в 2014 году – 25305, а в 2015 году – 28245 пациентов ВИЧ-инфекцией. В 2013 году из 22523 пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, прошли клинико-биохимическое, иммунологическое и вирусологическое обследование 12121 (53,8%) пациентов, в 2014 году – 12312 (54,7%) из 25305 пациентов, в 2015 году – 15322 (68,0%) из 28245 пациентов.

Каждый год в Центрах по борьбе со СПИДом более двух с половиной тысяч человек встают на диспансерный учет для динамического медицинского наблюдения. Так, в 2013 году – 2691 человек, в 2014 году – 2782, а в 2015 году – 2940 человек встали на диспансерный учет, что составляет 63,4%, 65,7% и 70,5% из вновь выявленных ВИЧ-инфицированных лиц, соответственно. Возрастает и кумулятивное число пациентов, взятых на диспансерное наблюдение, у которых ВИЧ-инфекция находится на стадии вторичных проявлений. В 2013 году таких пациентов было 8412 (37,3%), в 2014 году – 10538 (41,6%), в 2015 году – 12126 человек (42,9%). За 2014 год доля таких пациентов возросла на 3,60% (III-клиническая стадия) и на 1,30% (IV-клиническая стадия).

Ретроспективно были изучены показатели пациентов, обратившихся за медицинской помощью на разных этапах эпидемии: первый этап – 2000-2003 годы – начало эпидемии (именно в этот период было выявлено большое количество пациентов с ВИЧ-инфекцией); второй этап – 2006 год (начало широкомасштабного применения антиретровирусной терапии) и третий этап – современный (2013-2015 гг.).

За первый период было проанализировано 103 амбулаторных карт, за второй – 92, за третий – 131.

Средний возраст пациентов, встающих на диспансерный учет, в настоящее время увеличился в 1,4 раза по сравнению со средним возрастом пациентов, вставших на учет в 2000-2003 годы. На первом этапе эпидемии (2000-2003 гг.) возраст составил в среднем $24,9 \pm 0,8$ лет. На втором этапе

(2006 г.) средний возраст – $28 \pm 0,5$ лет. На современном этапе средний возраст составляет $33,7 \pm 0,4$ лет ($P < 0,01$). На первом этапе эпидемии среди больных лишь 2 человека были старше 50 лет (1,95%), на втором этапе – 4 человек (3,60%), на третьем этапе – 11 человек (8,40%), что достоверно больше ($P < 0,01$).

С развитием эпидемии уровень образования достоверно ($P < 0,001$) возрос. Если на первом этапе эпидемии лиц с высшим образованием 14,6% человек, на втором – 19,6%, то на современном этапе высшее образование имеют уже 27,5% человек, встающих на диспансерный учет.

Таким образом, на современном этапе мы имеем дело с повзрослевшими и более образованными пациентами.

В седьмой главе «**Генотипическая резистентность вируса иммунодефицита человека к антиретровирусным препаратам у больных ВИЧ-инфекцией, не получающих антиретровирусные препараты (первичная резистентность)**» диссертации приводятся результаты изучения первичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у больных ВИЧ-инфекцией, не получающих АРТ.

Среди обследованных у 20 (7,90%) ВИЧ-инфицированных пациентов уровень вирусной нагрузки ВИЧ не был достаточным для успешной амплификации генома вируса.

У 226 (89,0%) пациентов вирус был амплифицирован, однако при генотипировании мутаций, ассоциированных с лекарственной резистентностью к АРВ препаратам, устойчивость не была выявлена.

Генотипическое исследование позволило обнаружить резистентность, связанную с мутациями в определенных кодонах. У образцах 8 (3,42%) больных, не получающих АРТ, после амплификации и генотипирования были обнаружены резистентность к отдельным антиретровирусным препаратам.

Наиболее часто обнаруживались мутации ВИЧ, ассоциированные с высокой резистентностью вируса к ННИОТ – у 6 (75,0%) больных. Резистентность к нуклеозидным ингибиторам (НИОТ) и ингибиторам протеазы (ИП) выявлена в единичных случаях – в одном случае она выявлена к НИОТ и в одном случае к ингибиторам протеазы. У четырех из них высокая устойчивость ВИЧ выявлена к АРВ препаратов – эфавиренцу и невирапину, у пятого пациента высокая устойчивость ВИЧ выявлена к невирапину и средняя устойчивость – эфавиренцу, у шестого – высокая устойчивость к нелфинавиру, у седьмого – низкая устойчивость к азидотимидину и ставудину и у последнего пациента к нелфинавиру выявлен средний уровень устойчивости вируса. Мутация K103N выявлена у 6 (75%) из 8 больных с наличием мутации резистентности ВИЧ к АРВ препаратам (таблица 2).

Интересным является то, что данная мутация встречалась только у тех больных, которые были инфицированы парентеральным путем и она не встречалась среди пациентов, инфицированных ВИЧ путем полового контакта.

Таблица 2.

Спектр мутаций резистентности ВИЧ к АРВ препаратам в генах ферментов ВИЧ – обратной транскриптазы и протеазы, среди обследованных больных, не получающих АРВ препараты

№	ID	ЛПУ	Код	Возраст	Пол	Клиническая стадия болезни	Путь передачи ВИЧ	CD4+ клетки	Вирусная нагрузка ВИЧ	Мутация ВИЧ к АРВ препаратам		
										НИОТ	ННИОТ	ИП
1	28	ТСС	15	34	муж	III	парентеральный	233	128591		К103N	
2	250	NAM	7	33	жен	II	парентеральный	306	20969		К103N	
3	254	NAM	11	21	муж	III	парентеральный	132	240430		К103N	
4	356	SUR	10	28	жен	IV	парентеральный	121	13315307		К103N	
5	357	SUR	11	35	муж	I	парентеральный	301	150669		К103N	
6	361	SUR	15	32	жен	III	парентеральный	199	481936		К103N	
7	480	BUK	12	30	муж	II	половой	241	215818			M46L
8	682	FER	22	41	жен	III	половой	199	267102	M41L		

Замена метионина на лизин в позиции 41 (мутация M41L) была обнаружена у одного пациента и выявлена резистентность ВИЧ из нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) азидотимидину (AZT) и ставудину (d4T).

Надо отметить, что мутация в данной позиции может вызывать перекрестную резистентность и к другим препаратам. Так мутация M41L к азидотимидину (AZT) вызывает резистентность к препаратам абакавиру (ABC), диданозину (ddI) и тенофовиру (TDF).

Из антиретровирусных препаратов группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ у 9 (3,85%) больных была выявлена низкая устойчивость к ставудину (D4T), у 8 (3,42%) больных – азидотимидину (AZT), у 4 (1,71%) – диданозину (DDI), у 3 (1,28%) – тенофовиру (TDF) и у 3 (1,28%) – абакавиру (ABC). Из данной группы препаратов ламивудину (3TC) и эмтрицитабину (FTC) у всех 234 (100%) обследованных больных, не получавших АРВ препараты, была выявлена чувствительность вируса.

Средний и высокий уровень лекарственной резистентности ВИЧ к эфавиренцу (EFV) из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы выявлялась у 5 (2,14%) пациентов, у 5 (2,14%) пациентов высокая резистентность выявлена к препарату – невирапину (NVP), а к препарату – рилпивирину (RPV) у 6 (2,56%) больных выявлена низкая устойчивость.

Статистический анализ, направленный на выявление наиболее значимых и независимых друг от друга факторов, ассоциированных с резистентностью показал, что пол и возраст больных, продолжительность заболевания, употребление алкоголя, а также наличие сопутствующих заболеваний, как хронический вирусный гепатит С, хронический пиелонефрит и хронический бронхит не оказывали статистически достоверного независимого влияния на вероятность формирования резистентности (устойчивости) ВИЧ к антиретровирусным препаратам.

Определение резистентности ВИЧ к АРВ препаратам до антиретровирусной терапии является одним из факторов обеспечения эффективности и безопасности применяемой в настоящее время антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, так как на фоне эффективного подавления репликации ВИЧ обеспечивается улучшение качества и продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных больных.

На основании полученных данных разработан алгоритм тестирования на первичную резистентность ВИЧ к АРВ препаратам у больных ВИЧ-инфекцией (рис 4).

Показано, что при внедрении системы надзора за устойчивостью ВИЧ к АРВ препаратам в практику экономическая эффективность АРТ за 12 месяцев по республике составляет 29538894 сум. Использование эффективных схем АРТ с учетом определения резистентности ВИЧ к АРВ препаратам позволит первоначально использовать наиболее эффективные схемы терапии, тем самым уменьшить риск побочных действий препаратов и неэффективности лечения, с уменьшением частоты оппортунистических заболеваний.

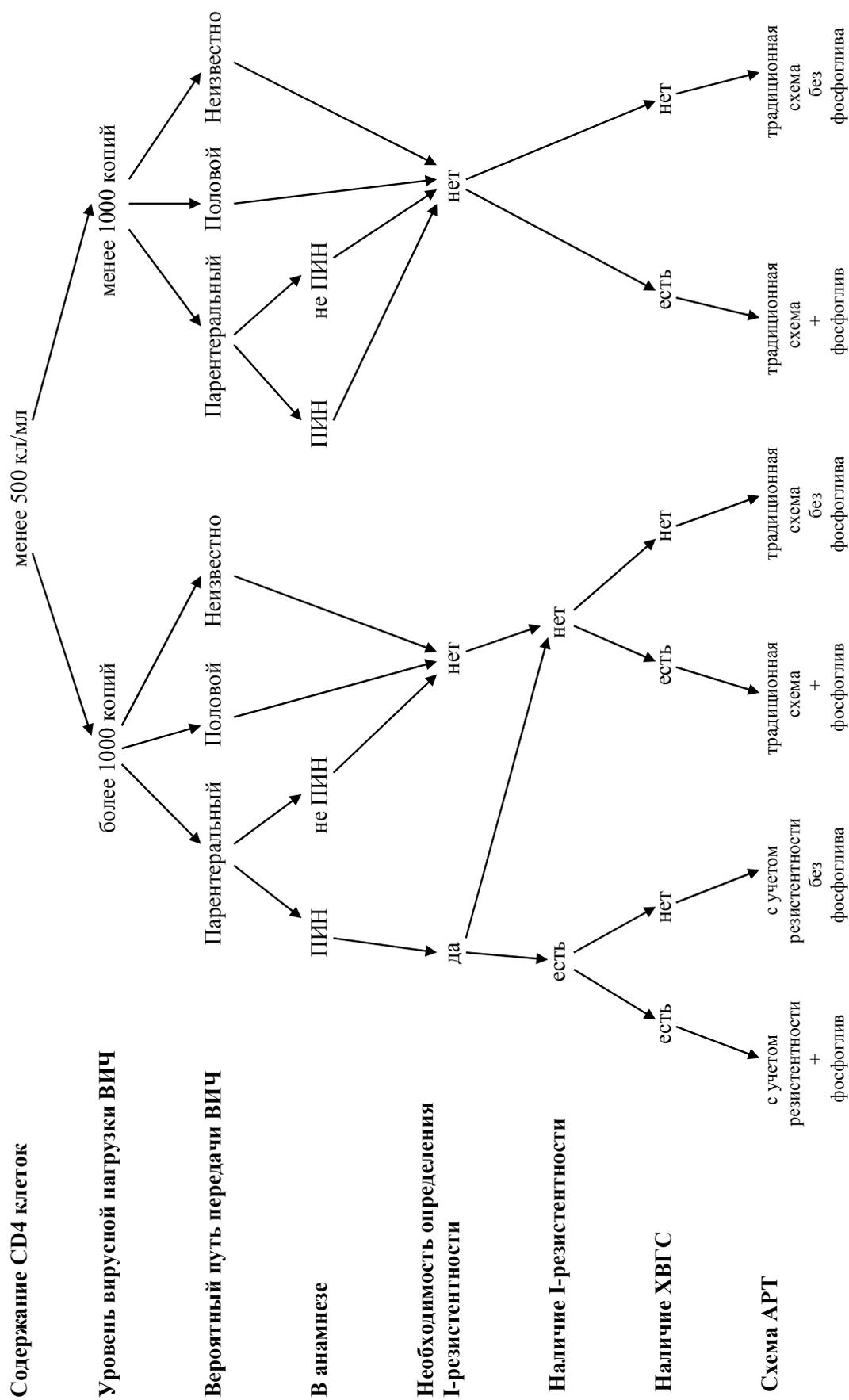


Рис.4. Алгоритм тестирования на первичную резистентность ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией перед АРТ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Клинико-патогенетические аспекты эффективности и оптимизация антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Спектр оппортунистических и сопутствующих заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией с естественным течением заболевания характеризуется распространенностью туберкулеза (21,1%), кандидоза (20,1%), ЦМВИ (часто в сочетании с вирусом простого герпеса) (18,0%) и хронического вирусного гепатита С. Характерна наименьшая частота пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза и лимфомы головного мозга. Критический уровень снижения CD4+ лимфоцитов при этом составил ниже 200 клеток/мкл.

2. На фоне АРТ с использованием препаратов в нуклеозидной основе 10,6% пациенты в течение первого года лечения нуждаются в замене схем терапии в связи с неэффективностью и побочными явлениями АРТ. Самым частым побочным эффектом является AZT-ассоциированная анемия (20,8%), липоатрофия (13,3%) и периферическая полиневропатия (13,3%). Провоцирующими факторами побочных реакций являются анемия и низкий уровень CD4 лимфоцитов перед назначением АРТ.

3. У больных ВИЧ-инфекцией имеет место высокая частота хронического гепатита С (33,5%), хотя оно не влияет на эффективность АРТ, но усиливает один из побочных действий АРВ препаратов – гепатотоксичность, что может не только привести к отмене терапии, но и к быстрому прогрессированию как гепатита, так и самой ВИЧ-инфекции. Гепатопротектор Фосфоглив служит перспективным дополнением к АРТ у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с хроническим вирусным гепатитом С, позволяющий снизить гепатотоксичность АРТ, повысить эффективность и безопасность терапии, что проявилось в улучшении клинико-лабораторных показателей гепатобилиарной системы: слабость 87,1% и 51,3%, тошнота 27,8% и 7,10%, АлАТ $1,3 \pm 0,2$ и $0,41 \pm 0,2$ ммоль/л, при $P < 0,05$.

4. Выявлена прямая связь с уровнем приверженности к диспансеризации и эффективностью АРТ: через длительное время (12 лет) диспансерного наблюдения средний уровень CD4 лимфоцитов у больных с высокой приверженностью к диспансеризации остался прежним ($533,1 \pm 45,7$ кл/мкл), а у больных с нарушением приверженности данный показатель снизился в 2 раза, чем первоначальный уровень ($227,2 \pm 59,2$ кл/мкл), при $P < 0,05$.

5. В практику внедрена система надзора за первичной резистентностью ВИЧ к АРВ препаратам путем секвенса генома ВИЧ, что среди больных ВИЧ-инфекцией, не получающих АРВ препараты, составляет 3,42%. Наиболее часто выявлены мутации K103N (75,0%), ассоциированные с высокой резистентностью ВИЧ к невирапину и эфавиренцу, входящих в состав первой линии АРТ. В подобных случаях наиболее эффективным являются схемы с ингибиторами протеазы, к которым практически не обнаружены устойчивость ВИЧ.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.Tib.30.01 AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

RESEARCH INSTITUTE OF VIROLOGY

BAYJANOV ALLABERGAN KADIROVICH

**CLINICO-PATHOGENETIC ASPECTS OF EFFICIENCY AND
OPTIMIZATION OF ANTIRETROVIRAL THERAPY
FOR HIV-INFECTED PATIENTS**

14.00.10 - Infectious diseases

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

TASHKENT – 2018

The subject 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/Tib73

The dissertation has been prepared at the Research Institute of virology.

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

Scientific consultant: **Musabaev Irkin Isakovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Atabekov Nurmat Satiniyazovich**
Doctor of Medical Sciences

Vafakulov Sadillo
Doctor of Medical Sciences, Professor

Hudaykulova Gulnara Karimovna
Doctor of Medical Sciences

Lead organization: **Federal science-methodic Center to fight AIDS (Russian Federation)**

The defence will take on «_____» _____ 2018 at _____ at the meeting of Scientific Council No DSc.27.06.2017.Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Farobi str., 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (is registered under No. _____). (Address: 100109, Tashkent city, Farobi str., 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25)

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2018 y.
(mailing report No.: _____ on «_____» _____ 2018 y.)

L. N. Tuychiev
Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Science

N. U. Tadjieva
Secretary of the Scientific council awarding scientific degrees, docent

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

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The urgency and topicality of thesis topic: According to WHO, the number of people infected with HIV is 36.7 million people. Currently, antiretroviral therapy (ART) is an effective treatment for this infection and with the proper choice of ART regimens, the duration and quality of life of people living with the human immunodeficiency virus (HIV) is increasing and as a result of a sharp decline in the viral load of HIV, the risk of transmission of the virus reduces immunodeficiency healthy person.

The aim of the research work: optimization of ART by studying the clinical and pathogenetic features of the efficacy and safety of ART, as well as determining the resistance of the virus to antiretroviral drugs in patients with HIV infection.

The object of the research work was statistical data on the prevalence of HIV infection in the republican and oblast AIDS centers, 1114 HIV-infected patients treated in the clinics of the Research Institute of Virology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and the Republican Center for AIDS Control.

Scientific novelty of the research work consists in the following:

the spectrum of opportunistic and concomitant diseases in HIV-infected patients, their role in the progression of the disease and the negative impact on their prevention;

the incidence of side effects of antiretroviral therapy has been revealed and proven that systematic surveillance is one of the important factors in optimizing ART in patients with HIV infection;

positive effect of phosphoglobin on liver activity in the treatment of pathology of the hepatobiliary system against the background of ART in patients with HIV infection in combination with chronic viral hepatitis C;

reducing the sensitivity of HIV to antiretroviral drugs, as well as changing HIV RNA based on molecular genetic studies

before the use of antiretroviral therapy, a system for monitoring primary resistance of HIV to antiretroviral drugs was developed and implemented.

Implementation of the research results. approved methodical recommendations "Introduction of the HIV surveillance system for antiretroviral drugs" (conclusion of the Ministry of Health No. 8n-d / 83 of December 27, 2016). These recommendations have improved the diagnosis and treatment of HIV infection. The results of scientific research are included in Order No. 80 of the Minister of Health "On Improving the Organization of Medical Services and Measures for the Prevention of HIV Infection in the Republic of Uzbekistan" dated 28.03.2012 and implemented in AIDS practice (Certificate of the Ministry of Health No. 8n-c / 61 of 29 December 2017). This order has made it possible to improve the treatment system for HIV-infected people in AIDS centers. The results of scientific research are included in the clinical protocol "HIV and Viral Hepatitis C: Treatment of Patients with Co-infection" by the Minister of Health on January 8, 2010 and implemented in the practice of clinics of the AIDS Center (Ministry of Health certificate No. 8n-c / 61 dated December 29, 2017). This protocol allowed

to properly organize systems for the treatment of patients with HIV infection. Scientific results were implemented in the course of treatment of the clinic of the Research Institute of Virology, the Republican AIDS Center, the Samarkand and Surkhandarya Regional AIDS Centers (Ministry of Health certificate No. 8n-c / 61 of December 29, 2017). The results of implementation in practice allowed to reduce the cost of ART for 29538894 soums for 12 months and reduce the risk of developing resistance to antiretroviral drugs.

The outline of the thesis. The spectrum of opportunistic and concomitant diseases in patients with HIV infection with a natural course of the disease is characterized by the prevalence of generalized forms of tuberculosis (21.1%), candidiasis (20.1%), cytomegalovirus infection (often in combination with herpes simplex virus) (18.0 %) and chronic viral hepatitis C. The lowest frequency of pneumocystis pneumonia, toxoplasmosis, and lymphoma of the brain is characteristic. CD4-lymphocytes were below 200 cells / μ l. Against the backdrop of ART in the nucleoside, 10.2% of patients in the early years of therapy need to replace therapy schemes because of inefficiency and the side effects of therapy. The most common side effect of ART is AZT-associated anemia (20.8%), lipoatrophy (12.5%) and peripheral polyneuropathy (12.5%). In patients with HIV infection, a high level of chronic viral hepatitis C (33.5%) is observed, which, although it does not affect the effectiveness of ART, increases the hepatotoxicity of ARV drugs. Hepatoprotector Phosphoglivum reduces hepatotoxicity of ART, increases the effectiveness and safety of therapy. The implementation of dispensary observation is one of the main factors in the optimization of ART. The primary resistance to HIV in patients with HIV infection who do not receive ART is 3.42%. The most common mutations are K103N (75.0%), associated with high resistance to the virus, nevirapine and efavirenz. In such cases, the most effective schemes are those with an inhibitor.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I. Бўлим (I часть; I part)

1. Алиев Б. Р., Мусабаев Э. И., Рахманов М. И., Байжанов А. К., Холдаров З. А. Особенности изменения содержания CD4 лимфоцитов у больных ВИЧ/СПИД с грибковыми заболеваниями // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2010. -№1-2. - С. 27-30 (14.00.00; №15).

2. Байжанов А. К. Встречаемость серологических маркеров вирусных гепатитов среди ВИЧ-инфицированных больных // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2011. -№4-5. - С. 82-84 (14.00.00; №15).

3. Мусабаев Э. И., Байжанов А. К., Юлдашова Г. Т. Диарейный синдром при ВИЧ-инфекции // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2011. -№4-5. – С.123-125 (14.00.00; №15).

4. Байжанов А. К. Резистентность вируса иммунодефицита человека к антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. Том 1. - №3. – С. 275-277 (14.00.00; №3).

5. Байжанов А. К. Проблемы, связанные с резистентностью ВИЧ к антиретровирусным препаратам // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. – №5, – С. 56-61 (14.00.00; №15).

6. Мусабаев Э. И., Байжанов А. К., Маматкулов А.Р., Казакова Е.И. Результаты изучения резистентности ВИЧ к АРВ препаратам у больных ВИЧ-инфекцией, не получающих антиретровирусную терапию // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. -№5. – С. 205-208 (14.00.00; №15).

7. Байжанов А. К. Факторы, влияющие на активность хронического вирусного гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. – №6, – С. 20-23 (14.00.00; №15).

8. Байжанов А. К., Касимова Р. И., Утегенова С. К. Клинико-лабораторные параллели ТОРЧ-инфекции у больных ВИЧ-инфекцией // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. -№6, – С. 23-27 (14.00.00; №15).

9. Байжанов А. К. ВИЧ-инфекция и оппортунистическое заболевание – туберкулез легких // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2016. – №1, – С. 99-103 (14.00.00; №15).

10. Байжанов А. К., Мусабаев Э. И. Предварительные результаты исследования первичной и приобретенной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам у больных ВИЧ-инфекцией // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2016. -№1, – С. 103-107 (14.00.00; №15).

11. Musabaev E. I., Bayjanov A. K., Mustafaeva D. A., Mamatkulov A. R., Kazakova E. I. Introduction of the control system for the HIV medicinal resistance

to antiretroviral preparations // European science review. - Austria, Vienna, 2016. - №3-4, - P. 65-67 (14.00.00; №19).

12. Bayjanov A. K. Protective efficiency of “Phosphogliv” at high active antiretroviral therapy in patients with HIV-infection, associated with chronic viral hepatitis C // European science review. - Austria, Vienna, 2016. -№3-4, - P. 67-69 (14.00.00; №19).

13. Байжанов А. К., Ражабов Г. Х. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Узбекистан // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2016. -№4, – С. 61-64 (14.00.00; №3).

14. Bayjanov A. K., Musabaeva N. E. A spectrum of the opportunistic and associated diseases in patients with natural course of the HIV infection // European science review. - Austria, Vienna, 2016. - №9-10, - P. 77-79 (14.00.00; №19).

15. Bayjanov A. K. Efficacy and safety of highly active antiretroviral therapy comprising tenofovir in patients with HIV infection // European science review. - Austria, Vienna, 2016. -№9-10, - P. 79-81 (14.00.00; №19).

16. Байжанов А. К. Клиническая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2016. -№6, - С. 95-99 (14.00.00; №15).

17. Байжанов А. К. Анализ диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных лиц // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2017. -№1, - С. 55-59 (14.00.00; №15).

II. Бўлим (II часть; II part)

18. Байжанов А. К., Сафиуллин А. И. №DGU03872 «Программа для прогнозирования возможных побочных проявлений высокоактивной антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией» (зарегистрирован в Государственном реестре программ для электронно-вычислительных машин Республики Узбекистан в г.Ташкенте, 19.07.2016 г).

19. Байжанов А. К., Сафиуллин А. И. № DGU04626 «Программа для прогнозирования взаимодействия антиретровирусных и антибактериальных лекарственных препаратов у больных с ВИЧ-инфекцией» (зарегистрирован в государственном реестре программ для электронно-вычислительных машин Республики Узбекистан, в г.Ташкенте, 09.08.2017 г).

20. Байжанов А. К., Файзуллаева Д. Б., Рахимова В. Ш. Выявление туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 85 летию заслуженного деятеля науки, доктора медицинских наук, профессора Таги-заде Таги Алекпер оглы, Баку, 2008. - С. 63-65.

21. Байжанов А. К., Байжанов Ш. К. Изменения со стороны центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции // Журнал инфекционной патологии, Иркутск, 2009. Том 16, - №1. - С. 55.

22. Алиев Б. Р., Холдаров З. А., Байжанов А. К., Рахманов М. И. Кандидозы полости рта у ВИЧ-инфицированных // «Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных

заболеваний» V международная научно-практическая конференция. Ташкент, 2009. – С. 58.

23. Байжанов А. К., Файзуллаева Д. Б. Антиретровирусная терапия у ВИЧ-инфицированных при наличии туберкулеза // «Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний» V международная научно-практическая конференция. - Ташкент, 2009. – С. 61.

24. Мухамедов К. С., Джурабаева М. Х., Байжанов А. К., Юлдашев К. Х. Диагностика туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных // III Конференция по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии, 28-30 октября 2009 года. Сборник тезисов. Том 1. Москва, 2009. – С 14-15.

25. Байжанов А. К., Кучкарова Н. М. Приверженность высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) среди ВИЧ-инфицированных // IX Республиканский съезд эпидемиологов гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов Узбекистана. 21-22 мая 2010г. Ташкент, 2010. – С. 33-34.

26. Мустафаев Х. М., Байжанов А. К. Парентеральные гепатиты у ВИЧ-инфицированных, употребляющих инъекционные наркотики // IX Республиканский съезд эпидемиологов гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов Узбекистана. 21-22 мая 2010г. Ташкент, 2010. – С. 103-104.

27. Байжанов А. К., Кучкарова Н. М. Причины прерывания антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией // «Актуальные проблемы инфекционных заболеваний». Научно-практическая конференция, 21-22 октября 2010г. – Ташкент, 2010. – С. 48-49.

28. Мусабаев Э. И., Алиев Б. Р., Байжанов А. К., Рахманов М. И., Кучкарова Н. М., Холдаров З. А. Изменение слизистой полости рта у ВИЧ-инфицированных с диарейным синдромом // «Актуальные проблемы инфекционных заболеваний». Научно-практическая конференция – Ташкент, 2010. – С. 106.

29. Байжанов А. К. О побочных эффектах антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией // «Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции». Научно-практическая конференция. - Ташкент, 2010. – С. 93-94.

30. Мусабаев Э. И., Байжанов А. К., Рахманов М. И., Кучкарова Н. М., Касимова Р. И. Лабораторная диагностика орального кандидоза у ВИЧ-инфицированных больных, получающих АРВ-терапию // «Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции». Научно-практическая конференция. 1-2 декабря 2010г. - Ташкент, 2010. – С. 108-109.

31. Мусабаев Э. И., Байжанов А. К., Кучкарова Н. М., Саидов У. Б. Анемия на фоне антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией // «Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции». Научно-практическая конференция. - Ташкент, 2010. – С. 109-110.

32. Байжанов А. К. Динамика показателя CD4 клеток на фоне антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией // Новые технологии

в диагностике и лечении инфекционных заболеваний. Науч.-практ. конфер. 2011. – Ташкент, 2011. – С. 14-15.

33. Байжанов А. К., Холдаров З. А., Кучкарова Н. А., Касимова Р. И. Выявление синдрома депрессии среди ВИЧ-инфицированных пациентов // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний. Науч.-практ. конф., 2011. – Ташкент, 2011. – С. 67.

34. Kasimova R., Bayjanov A. Features state of the hepatobiliary system in patients with HIV infection in combination with viral hepatitis B and C // Vox Sanguinis The International Journal of Transfusion Medicine. Abstracts of the 21st Regional Congress of the ISBT, Europe Lisbon, Portugal, June 18-22. 2011. Vol.101 (Suppl. 1), 1-352. – P. 218-219.п

35. Байжанов А. К., Кучкарова Н. М., Касимова Р. И., Мусабаева Н. Э. Кахексия у больных ВИЧ инфекцией // «Актуальные вопросы инфекционных болезней и ВИЧ/СПИДа». Научно-практическая конференция, 15-16 ноября 2011г. - Андижан, 2011. – С. 377-378.

36. Байжанов А. К. Хронический вирусный гепатит С среди больных ВИЧ-инфекцией // «Успехи в борьбе и профилактике особо опасных инфекций». Научно-практическая конференция, 21.09.2012г. – Ташкент, 2012. – С. 85-86.

37. Байжанов А. К. Воспалительный синдром восстановления иммунитета при ВИЧ-инфекции, сочетанной с хроническим вирусным гепатитом С // II Научно-практическая конференция по проблемам инфекционных заболеваний, – Ташкент, 2012. – С. 69-70.

38. Байжанов А. К. Роль вирусной нагрузки и содержания CD4 клеток при прогрессировании ВИЧ-инфекции // «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней». Научно-практическая конференция, посвященная 50-летию кафедры «Инфекционные болезни детского возраста» – Ташкент, 2013. – С. 28-29.

39. Байжанов А. К. Первичная или передающаяся резистентность ВИЧ к антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции // Юбилейная Международная научно-практическая конференция, посвященная 75-летию Научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» (1937-2013 г.). Медицина Кыргызстана. Научно-практический журнал. - Киргизия, 2013. - №4. – С. 199.

40. Байжанов А. К., Эгамова И. Н., Ибадова Н. Х. Цирроз печени вирусной этиологии у ВИЧ-инфицированных больных: клинико-лабораторные аспекты // «Иммунология – междисциплинарные проблемы» Международная научно-практическая конференция, посвященная «Году здорового ребенка». Журнал теоретической и клинической медицины, Ташкент, 2014. Том 2. - №3. – С. 24.

41. Касимова Р. И., Байжанов А. К., Анарбаева Б. А., Холдаров З. А. Психопатологическое состояние больных ВИЧ-инфекцией // «Иммунология – междисциплинарные проблемы». Междунар. научно-практ. конфер., посвященую «Году здорового ребенка». Журнал теоретической и клинической медицины, Ташкент, 2014. Том 2. - №3. – С. 58-59.

42. Байжанов А. К. Анализ встречаемости оппортунистических заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией // «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий». Международная научно-практическая конференция, 18-19 сентября 2015г. Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2015. - №4. – С. 233-234.

43. Байжанов А. К. Анализ встречаемости отдельных клинических проявлений у больных ВИЧ-инфекцией //Материалы II съезда инфекционистов Узбекистана «Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний».-Ташкент, 2015.–С. 31.

44. Bayjanov A. K., Musabaev E. I. Clinical manifestations of cytomegalovirus (CMV) infection in HIV-positive patients // Proceedings of the 11th European Conference on Biology and Medical Sciences 5th September, 2016. «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH, - Austria, Vienna, 2016. - P. 3-7.

45. Байжанов А. К. Внедрение системы надзора за устойчивостью ВИЧ к антиретровирусным препаратам (Методические рекомендации). Ташкент, 2016. 35 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.

Бичими 84x60 ¹/₁₆ “Times New Roman” гарнитураси рақами босма усулда босилди. Шартли
босма табағи 3. Адади 100. Буюртма № 9.

“ЎЗР Фанлар академияси Асосий кутубхонаси” босмахонасида чоп этилди.
100170, Тошкент, Зиёлилар кўчаси, 13-уй