

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ВИРУСОЛОГИЯ ИЛМИЙ-ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**КАСИМОВА РАЪНО ИБРАХИМОВНА**

**ОИВ ИНФЕКЦИЯЛИ БЕМОРЛАРДА МАРКАЗИЙ АСАБ ТИЗИМИ  
ЗАРАРЛАНИШИ БИЛАН КЕЧАДИГАН ОППОРТУНИСТИК  
ИНФЕКЦИЯЛАРНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ,  
ТАШХИСЛАШ ВА  
ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.10-Юқумли касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation**

**Касимова Раъно Ибрахимовна**

ОИВ инфекцияли беморларда марказий асаб тизими зарарланиши билан кечадиган оппортунистик инфекцияларнинг клиник-патогенетик хусусиятлари, таъхислаш ва даволашни оптималлаштириш..... 3

**Касимова Раъно Ибрахимовна**

Клинико-патогенетические особенности, оптимизация диагностики и лечения оппортунистических заболеваний с поражением центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией ..... 25

**Kasimova Rano Ibrahimovna**

Clinical-pathogenetic features and optimization of diagnostics and treatment of opportunist diseases with central nervous system damage in patients with HIV infection..... 45

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 49

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ВИРУСОЛОГИЯ ИЛМИЙ-ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**КАСИМОВА РАЪНО ИБРАХИМОВНА**

**ОИВ ИНФЕКЦИЯЛИ БЕМОРЛАРДА МАРКАЗИЙ АСАБ ТИЗИМИ  
ЗАРАРЛАНИШИ БИЛАН КЕЧАДИГАН ОППОРТУНИСТИК  
ИНФЕКЦИЯЛАРНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ,  
ТАШХИСЛАШ ВА  
ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.10-Юқумли касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.3.DSc/Tib198 рақами билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Вирусология илмий-текшириш институтида бажарилган.

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

**Илмий маслаҳатчи:**

**Мусабаев Эркин Исакович**

тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Худайкулова Гульнора Каримовна**

тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Маджидова Якутхон Набиевна**

тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Дмитраченко Татьяна Ивановна (Белоруссия)**

тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Эпидемиология марказий илмий тадқиқот институтининг ОИТСга қарши курашиш ва профилактикаси бўйича Федерал илмий-услубий марказ (Россия Федерацияси)**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй Тел./факс: (99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru). Тошкент тиббиёт академияси, 1-ўқув биносининг мажлислар зали).

Диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин \_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тошкент тиббиёт академияси, 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1 қават, 7-хона. Тел./факс: (99878) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Л.Н. Туйчиев**

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

**Н.У. Таджиева**

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

**Б. М. Таджиев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори, доцент

## КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертцияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда одамнинг иммунитет танқислиги вируси (ОИВ)-инфекцияси билан хасталанган беморлардаги марказий асаб тизим инфекцияси айниқса, иқтисодий ва тиббий хизмат самардорлиги пасайган, ташхислаш имкониятлари чегараланган мамлакатларда «...вирусларга қарши даволаш жорий этилганлигига қарамасдан, беморларда критик ҳолат ва ўлимнинг асосий сабаби бўлиб ҳисобланади. 40-70% беморларда асаб тизимининг шикастланиш белгилари кузатилиб, улар касалликнинг биринчи клиник белгилари бўлиши мумкин...»<sup>1</sup>. ОИВ-инфекциясида асаб тизимини шикастланиши (МАТ) беморларнинг ҳаёт давомийлигини белгилаб берувчи омил бўлиб ҳисобланади ва ташхислаш, даволаш ҳамда олдини олишни такомиллаштириш ўта долзарб ҳолатда намоён бўлади. Жаҳонда ОИВ-инфекциясида «..МАТ шикастланишини этиологияси, клиник белиглари баҳолаш, ташхислаш ва даволашни такомиллаштиришни ўрганишга катта эътибор қаратилмоқда. Ривожланаётган мамлакатларда кўпроқ оппортунистик инфекциялар билан боғлиқ бўлган миянинг шикастланишлари учрайди. Ривожланган мамлакатларда антиретровирус терапияни кенг қўллаш натижасида биринчи ўринга ОИВ билан ассоцирланган нейрокогнитив бузилишлар чиқади, уларнинг сони эса 30%дан 80%гачани ташкил этади...»<sup>2</sup>. Улар эрта ташхислашнинг муҳимлигини, беморни юритиш тактикасини танлаб олиниши, профилактик чора-тадбирларни белгилаб беради, бу эса ҳаёт сифати ва даволашга бўлган зуруратни акс эттиради.

Жаҳонда ОИВ-инфекцияли беморларда МАТ зарарланиши билан кечадиган оппортунистик инфекцияларнинг (ОИ) клиник-патогенетик хусусиятлари, ташхислаш ва даволашни оптималлаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада юқумли касалликларни эндоген ва экзоген омилларининг таъсирини ҳамда одамнинг иммунитет танқислиги вируси билан хасталанган беморларда МАТнинг шикастланишини этиологик тузилмаларини асослашдан иборат. Цитомегаловирусли энцефалит, криптококкли менингоэнцефлитларни клиник-лаборатор ўзига хосликларини баҳолашни ташхислаш мезонларини ишлаб чиқишдан иборат. ОИВ билан зарарланган беморларда криптококк ва цитомегаловирус инфекцияси реактивациясини ташхислашда серологик ҳамда ген-молекуляр тадқиқот натижаларни ахборотлилигининг самарадорлигини баҳолаш механизмларини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, юқумли касалликларни тарқалиши, ташхислаш, даволаш ва олдини олиш, асоратларини камайтиришни талаб қилади. «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий

<sup>1</sup>Garvey L, Winston A, Walsh J, et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. Eur J Neurol2011; 18:527–34

<sup>2</sup>Collier Dami Aderonke , Lewis Haddow , et al. HIV Cerebrospinal Fluid Escape and Neurocognitive Pathology in the Era of Combined Antiretroviral Therapy: What Lies Beneath the Tip of the Iceberg in Sub-Saharan Africa?Review// Brain Sci. 2018, 8, 190

стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>3</sup> каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар ОИВ-инфекцияли беморларда МАТ зарарланиши билан кечадиган оппортунистик инфекцияларнинг клиник-патогенетик хусусиятларини ташхислаш ва даволашда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали ногиронлик ва ўлим сабабларини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони, 2017 йил 16 мартдаги ПФ-4985-сон «Шошилиш тиббий ёрдамни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида» ги ПФ-5590-сон Фармонлари, 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 январидagi ПҚ-3493-сон «Ўзбекистон Республикасида одамнинг иммунитет танқислиги вируси томонидан чақириладиган касалликларни тарқалишига қарши таъсир тизимини келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи<sup>4</sup>.** ОИВ-инфекцияли беморларда МАТ зарарланиши билан кечадиган оппортунистик инфекцияларнинг клиник-патогенетик хусусиятлари, ташхислаш ва даволашни оптималлаштиришга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, University of California San Diego, University of Washington, Mount Sinai Medical Center, University of Vermont, Vaccine Research Center - NIAID – NIH, Boston College (АҚШ), Universidad Autónoma de Chile (Чили); University of Rome Sapienza, University of Torino (Италия), Chinese Academy of Medical Sciences,

<sup>3</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

<sup>4</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. [www.uautonoma.cl](http://www.uautonoma.cl), [www.yale.edu](http://www.yale.edu), [www.ucsd.edu](http://www.ucsd.edu), [www.mountsinai.org](http://www.mountsinai.org), [www.uniroma1.it](http://www.uniroma1.it), [www.unito.it](http://www.unito.it), [www.uvm.edu](http://www.uvm.edu), [www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov), [www.cams.cn](http://www.cams.cn), [www.bc.edu](http://www.bc.edu), [www.gzhmu.edu.cn](http://www.gzhmu.edu.cn), [www.university.sunway.edu.my](http://www.university.sunway.edu.my), [www.ucsf.edu](http://www.ucsf.edu); [www.ubc.ca](http://www.ubc.ca); [www.karolinska.se](http://www.karolinska.se); [www.hsc.unm.edu](http://www.hsc.unm.edu); [www.unife.it](http://www.unife.it); [www.si.mahidol.ac.th](http://www.si.mahidol.ac.th); [www.uog.edu.et](http://www.uog.edu.et); [globalhealth.duke.edu](http://globalhealth.duke.edu); [www.ucl.ac.uk](http://www.ucl.ac.uk); [www.washington.edu](http://www.washington.edu); [www.ucms.ac.in](http://www.ucms.ac.in); [www.uab.cat](http://www.uab.cat); [www.umontpellier.fr](http://www.umontpellier.fr); [twin-cities.umn.edu](http://twin-cities.umn.edu); [www.uchile.cl](http://www.uchile.cl); [en.uniroma1.it](http://en.uniroma1.it); [www.ufmg.br](http://www.ufmg.br); [www.upb.edu](http://www.upb.edu). сова бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

Guangzhou Medical University (Хитой), Duke Global Health Institute, 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), Universidad de Chile (Чили), Sapienza University of Rome (Италия), Universidade Federal de Minas Gerais (Бразилия), Universidad Pontificia Bolivariana (Колумбия), Mahidol University (Тайланд); Sunway University (Малайзия), University College of Medical Sciences (Ҳиндистон); University of Barcelona (Испания), Florence University (Италия), Вирусология илмий текшириш институти (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Жаҳонда ОИВ-инфекцияли беморларда МАТ зарарланиши билан кечадиган оппортунистик инфекцияларнинг клиник-патогенетик хусусиятлари, ташхислаш ва даволашни оптималлаштириш йўналтирилган илмий тадқиқотлар юзасидан қатор илмий натижалар олинган: жумладан, ОИВ билан зарарланган беморларни даволаш дори воситаларнинг тизимли қўлланилиши натижасида буйрак етишмовчилигининг ривожланиши ва асоратларининг келиб чиқиши исботланган University of California (АҚШ), юқори фаол ОИВга қарши даволовчи дори воситаларнинг токсик жиҳатдан заҳарлилиги натижасида қатор хужайралараро оксилларнинг парчаланишига олиб келиши, организмнинг қаршилигини пасайишини инобатга олиб, зарарли таъсирини ўрганилган дори воситаларини даврий равишда ўзгартириб туришни тақоза қилиши асосланган Sunway University (Малайзия); ОИВ билан зарарланган беморларнинг аксарият қисми ОИВ билан эмас, балки вирусли гепатитнинг С тури ва бошқа юқумли касалликлар билан амбулатор шароитларда даволаниши ҳамда касалликнинг бошқа юқумли ва соматик касалликлар билан шифохоналарда рўйхатдан ўтганлиги асосланган University of British Columbia (Канада); туберкулез билан хасталанган беморлар орасида ОИВ билан зарарланиш даражасининг пасайиши, сил билан касалланиш даражасини пасайтириш, ва улар орасида ОИВга қарши профилактик даво тизими қўллаш зарурлиги исботланган University of Gondar (Эфиопия); ОИВ билан зарарланишни камайтириш ва ўлим кўрсаткичини пасайтиришнинг асосида ўз вақтида ташхислаш, касалликка қарши қаратилган антиретровирус даволаш тизimini қўллаш University College London, (Буюк Британия) ва генитал органлар орқали юқишини олдини олишга қартилган даво тизимидан кенг фойдаланиш зарурлиги исботланган University of Washington (АҚШ); ОИВ-инфекцияли беморларда антиретровирус терапия самарали қўллаш натижасида беморларнинг шифохонада даволаниши натижасида оппортунистик инфекцияларнинг тарқалишини камайиши ва ўлим кўрсаткичининг пасайганлиги аниқланди Universidad Pontificia Bolivariana (Колумбия); организмнинг метаболик жараёнларининг бузилиши ОИВ билан зарарланиш ёки ҳаёт тарзининг издан чиқиши, шунингдек ОИВ терапиясини қўллаш дислипидемиянинг кучайиши, юрак-қон томир тизими касалликларининг асоратини кучайтириши исботланган Universidade Federal de Minas Gerais (Бразилия); ОИВ-инфекцияли беморларда МАТ зарарланиши билан кечадиган оппортунистик инфекцияларнинг клиник-патогенетик хусусиятлари, ташхислаш ва даволаш тартибини оптималлаштириш Вирусология илмий текшириш

институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Дунёда ОИВ-инфекцияли беморларда МАТ зарарланиши билан кечадиган оппортунистик инфекцияларнинг клиник-патогенетик хусусиятлари, ташхислаш ва даволашни оптималлаштириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: ОИВ билан хасталанган беморларда марказий асаб тизимини шикастланиши бўлган оппортунистик касалликларни серологик ва молекуляр-генетик текшириш асосида лаборатор текширувлар асосланган; ОИВ билан касалланган беморларда цитомегаловирус инфекциясини ташхислаш ва даволаш алгоритмларини ишлаб чиқиш; цитомегаловирус реактивацияси бўлган шахслар ва ОИВ билан зарарланган беморлар криптококкози ҳамда цитомегаловирус инфекциясида МАТни шикастланишини ташхислашга ёндошувларни асослаш ва иқтисодий самарадорликни баҳолаш; нейрокогнитив ва ҳаракат бузилишлари, шунингдек, цитомегаловирусли энцефалит билан хасталанган беморларда цитомегаловирусни реактивацияси нутқи назаридан Ганцикловир билан алтернатив даволаш самарадорлигини такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Даромад даражаси юқори бўлган мамлакатларда антиретровирус терапияни жорий этилиши МАТ оппортунистик инфекциялари ҳолатини кескин пасайтирди [d`Arminio Monforte et al, 2004; Ik Lin Tan et al, 2016; Kiran T. Thakur et al, 2018]. Кўплаб мамлакатларда МАТнинг тузилмавий шикастланишлари ўрганилди [А.Б.Перегудова ва бошқ., 2013; Fritzie Albarillo and Paul O`Keefe, 2016; А.С.Шеломов ва бошқ. 2016]. МАТни шикастланишини чақирувчи энг муҳим оппортунистик инфекциялардан бири бўлган цитомегаловирус (ЦМВ) инфекцияларининг муаммоси ўрганилди [Silva et al., 2010; Gianelle et al., 2016]. ОИВ ва цитомегаловирус ўртасидаги ўзаро таъсир, иммун тикланишга қарамасдан такрорланиш; антиретровирус терапияни бошланишини 6 ой ва ундан кўп вақт давомида мунтазам текширишни талаб этадиган  $CD<100$ кл/мкл миқдори каби ЦМВ инфекциясини фаоллаштирилишини хавф омиллари аниқланди [EL Fane M. et al., 2016; Freeman L. et al, 2016]. Адабиётларда ЦМВ инфекцияси реактивациясини ташхислаш усулларига кўплаб ишлар бағишлангандир [Wohl D.A. et al., 2009; Mayaphi N.Simmikiwe et al., 2014]. Шунинг учун ЦМВ реактивациясини эрта ва ўз вақтида аниқлаш ОИВ билан касалланган беморларни даволаш учун биринчи даражали аҳамиятга эгадир. Криптококк инфекция билан касалланиш айниқса Африка ва Осиё мамлакатларида юқориликча қолмоқда. Ривожланган мамлакатларда истиқомат қилувчи ОИВ билан касалланган беморлардаги криптококкли менингитдан ўлим кўрсаткичи 14-26%ни ташкил этиши билан солиштирилганда африкалик ОИВ беморлардаги ўлим даражаси 35%-65%ни ташкил этади [Lessells R.J. et al., 2011; McKenney J. et al., 2014; Rajasingham R. et al., 2017]. Сўнгги уч йилликдаги ОИВ пандемиясида криптококкли менингитни ташхислаш ва даволашни яхшилаш бўйича кенг қамровли тадқиқотлар ўтказилди, бу халқаро қўлланмаларни қайта кўриб чиқишга олиб келди [Jarvis J.N.et al., 2010; Meya D. 2015; Williamsin P.R.et al, 2016].

Ўзбекистонда одам иммунитет танқислиги вируси билан зарарланган беморларни ташхислаш ва даволаш борасида қатор илмий ишлар олиб борилган



[Мусабаев Э.И., 2015, 2016; Худайқулова Г.К, 2017]. ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирус терапия самарадорлигининг клиник-патогенетик жиҳатлари оптималлаштирилган [Байжанов А.К, 2017], бироқ, ОИВ-инфекцияли беморларда марказий асаб тизими зарарланиши билан кечадиган оппортунистик инфекцияларнинг клиник-патогенетик хусусиятлари, ташхислаш ва даволашни оптималлаштиришга қаратилган ишлар бажарилмаган.

Маҳаллий адабиёт маълумотлари бўйича маълум бўлдики, бизнинг республикамизда ОИВ билан касалланган беморларда МАТни шикастланиши билан оппортунистик инфекциялар муаммоси ўрганилмаган. МАТ шикастланишини этиологик тузилмаси, ОИВ билан касаллаган беморларда ЦМВ реактивацияси, криптококкозни тарқалганлиги ҳақидаги маълумотлар мавжуд эмас. МАТнинг шикастланиши билан кечадиган оппортунистик инфекцияларни лабораторияда ташхисланиши бўйича ишлар жуда оз миқдорда нашр этилган. Буларнинг барчаси МАТни шикастланиши билан оппортунистик инфекцияларни ташхислаш ва даволашни оптималлаштиришга оид тадқиқотларни ўтказиш зарурлигини тақазо этади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Вирусология илмий текшириш институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС 15.20.3 «ОИВ инфекция билан хасталанган беморларда нейроинфекцияларни ташхислаш ва даволашни оптималлаштириш ҳамда ретровирусларга қарши самарасиз даволаш сабабларини аниқлаш бўйича тизимли чора тадбирларни ишлаб чиқиш» лойиҳаси доирасида бажарилган (2015–2017 йиллар).

**Тадқиқотнинг мақсади** ОИВ-инфекция билан хасталанган беморларда марказий асаб тизими шикастланиши билан оппортунистик касалликларни эрта ташхислаш ва даволашни оптималлаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

ОИВ билан хасталанган беморларда марказий асаб тизимининг шикастланишини этиологик тузилмаларини баҳолаш;

цитомегаловирусли энцефалит, криптококкли менингоэнцефлитларни клиник-лаборатор ўзига хосликларини ўрганиш, қиёсий ташхислаш мезонларини баҳолаш;

цитомегаловирус инфекциясининг реактивацияси, криптококкли инфекция билан хасталанган, ЦМВ реактивациясиз ва криптококкозсиз касалланганлар билан хасталанган беморларда нейрокогнитив ва ҳаракат бузилишларини учраш сонини баҳолаш;

ОИВ билан зарарланган беморларда криптококк ва ЦМВ реактивациясини ташхислашда серологик ҳамда ген-молекуляр текшириш усулларини маълумотлилигини баҳолаш;

ОИВ билан касалланган беморларда марказий асаб тизимини шикастланиши бўлган оппортунистик касалликларни (ЦМВ, криптококкоз) серологик ва молекуляр-генетик текшириш асосида алгоритм ишлаб чиқиш; ОИВ билан касалланган беморларда ЦМВ-инфекциясини ташхислаш ва даволаш тизимини ишлаб чиқиш;.

ЦМВ реактивацияси бўлган шахслар ва ОИВ билан зарарланган беморлар криптококкози ҳамда ЦМВ-инфекциясида МАТни шикастланишини ташхислашга ёндошувларни асослаш ва иқтисодий самарадорликни баҳолаш;

нейрокогнитив ва ҳаракат бузилишлари, шунингдек, ЦМВ-энцефалит билан хасталанган беморларда ЦМВ реактивацияси нутқи назаридан Ганцикловир билан алтернатив даволаш самарадорлигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2012-2019 йиллар давомида Республика ОИТСга қарши кураш марказининг диспансер кузатувидаги 199 нафар беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** бўлиб кузатилаётган беморларнинг орқа мия суюқлиги ва қон материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда клиник, биокимёвий, серологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

ОИВ билан зарарланган беморларда марказий асаб тизимининг шикастланиши цитомегаловирусли, криптококкли, токсоплазмали ва герпетик этиологияли омиллар билан боғлиқлиги асосланган;

цитомегаловирус инфекциялари реактивациясини ташхислаш учун серологик ва молекуляр генетик текшириш усуллари ташхисий қиймати исботланган;

ОИВ билан зарарланган беморларда цитомегаловирус коинфекцияси ва криптококк инфекциясини учраш сони ва клиник намоён бўлиши исботланган;

криптококкли инфекция ва цитомегаловирус инфекциясининг ўзига хосликларини қиёсий-ташхислаш тартиби ишлаб чиқилган;

ОИВ-энцефалопатия, цитомегаловирус энцефалити ва криптококкли менингоэнцефалитни клиник-лаборатор намоён бўлиши асосланган;

энцефалитлар ва цитомегаловирус инфекция реактивациясини ташхислаш тизими ишлаб чиқилган.

ОИВ-энцефалопатия, цитомегаловирусли энцефалит ва криптококкли менингоэнцефалитни клиник-лаборатор намоён бўлиши асосланган;

энцефалитлар ва цитомегаловирус инфекция реактивациясини ташхислаш тизими ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ОИВ билан зарарланган беморларда криптококкли инфекция ва ЦМВ реактивациясини клиник-лаборатор белгилари баҳоланган;

ОИВ билан зарарланган беморларда ЦМВ реактивациясини ташхислашда молекуляр-генетик текшириш усуллари маълумотлилиги исботланган;

ОИВ билан зарарланган беморларда криптококк инфекциясининг ва ЦМВ билан коинфекциянинг клиник ва лаборатор куруниши аниқланган;

ЦМВнинг реактивацияси ва МАТни шикастланишини ташхислаш тизими ишлаб чиқилган;

Цитомегаловирусли энцефалитли беморлар ва цитомегаловирус реактивацияси билан хасталанганларда Ганцикловир билан монотерапияни қўллаш самарадорлиги исботланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий

ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, серологик, молекуляр-генетик ва статистик усуллар асосида ОИВ инфекцияли беморларда марказий асаб тизими зарарланиши билан кечадиган оппортунистик инфекцияларнинг клиник-патогенетик хусусиятлари, ташхислаш ва даволашни оптималлаштириш ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти биринчи марта АРВТ даврида ўткир ва латент неврологик белгилар билан бўлган ОИВ-инфекцияли беморларда МАТнинг этиологик тузилмавий шикастланиши аниқланди. ЦМВ реактивацияси ва криптококкли инфекцияларни ташхислаш учун серологик, молекуляр-генетик (микдорий ва сифатий) текширишларнинг ташхисий маълумотлилиги (қиймати) ҳамда CD4 га боғлиқлигини учраш сони аниқланди.

ЦМВИ беморларини даволашда Ганцикловир орфан дори воситаси билан ўтказилган монотерапиянинг самарадорлиги асосланди. Неврологик белгили беморларда криптококкли инфекцияни учраш сони аниқланди, клиник белгилар асосида қиёсий – ташхисий мезонлар ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланди.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** ОИВ-инфекцияли беморларда марказий асаб тизими зарарланиши билан кечадиган оппортунистик инфекцияларнинг клиник-патогенетик хусусиятлари, ташхислаш ва даволашни оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«ОИВ-инфекциясида марказий асаб тизими оппортунистик инфекцияларини ташхислаш ва даволаш алгоритми» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 05 ноябрдаги 8н-з/142-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ташхислаш сифатини яхшиланиши, этиотроп даволашни қўллаш ва марказий асаб тизими шикастланганда ўлим билан яқунланиш ҳолатларини пасайтиришга олиб келиши, эрта ташхислашни ахборотлаш ва олдини олишнинг самарали амалга ошириш имконини берган;

«ОИВ билан зарарланган беморларда цитомегловирусли инфекцияни ташхислаш ва даволаш алгоритми» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 05 ноябрдаги 8н-з/142-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ташхислаш сифатини оширишга, этиотроп даво хисобига ўлим ҳолатларини пасайтиришга имконини берган;

ОИВ-инфекцияли беморларда марказий асаб тизими зарарланиши билан кечадиган оппортунистик инфекцияларнинг клиник-патогенетик хусусиятлари, ташхислаш ва даволашни оптималлаштиришга қаратилган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ОИТСга қарши курашиш маркази илмий–амалий тиббиёт маркази шифохонаси ва Андижон вилояти юқумли касалликлар шифохасининг клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 05 ноябрдаги 8н-з/142-сон

маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши ОИВ-инфекцияли беморларда марказий асаб тизими зарарланиши билан кечадиган оппортунистик инфекцияларнинг эрта ташхислаш ва даволаш тартибини оптималлаштириши имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан, 10 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, етти боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 180 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ ТАРКИБИ

**Кириш қисмида** диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, мақсад ва вазифалар ҳамда тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишини Ўзбекистон Республикасининг фан ва технология ривожланишининг устун йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг амалий натижалари ва илмий янгилиги ёритилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалий тиббиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ҳамда диссертация тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **«ОИВ-инфекцияли беморларда МАТнинг оппортунистик инфекцияси муаммолари ва замонавий ҳолати»** деб номланган биринчи бобида ОИВ инфекциясида МАТнинг шикастланиш этиологияси тўғрисидаги; МАТнинг шикастланиши билан криптококкли ва цитомегаловирусли инфекция билан оғриган беморларда тарқалганлик, касалликни клиник кечиши, ташхислаш ва қиёсий ташхислаш, даволаш тўғрисидаги замонавий маълумотлар таҳлил қилинган. Танлаб олинган ишнинг долзарблиги ва бизнинг минтақамизда мазкур патологияни ўрганиш зарурияти асосланган.

Диссертациянинг **«Текширилаётган беморларнинг хусусиятлари ва тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида нейрокогнитив бузилишлари билан бўлган ОИВ-инфекция билан хасталанган 199 нафар беморда ўтказилган текшириш натижалари баён этилган. Тадқиқотда ЖССТ томонидан тавсия этилган текшириш усулларида фойдаланилди. Беморлардан олинган қон серологик ва молекуляр-генетик текшириш усуллари ёрдамида ўрганилди. Орқа мия суюқлиги (ОМС) молекуляр-генетик текшириш усуллари ёрдамида баҳоланди. «ОИВ-инфекция» ташхиси Республика ОИТС билан кураш бўйича Марказ мажмуасининг лабораториясида тасдиқланди. ОИВ-позитив беморларини даволаш фонида вирусли юклама полимераз-занжирли реакция

(ПЗР) ёрдамида аниқланди, CD4 – хужайралар (Т-лимфоцитлар) миқдорини аниқлаш эса оқимли цитофлуометрия усули ёрдамида олиб борилди.

Беморларда ОИВнинг клиник босқичини аниқлаш учун асос қилиб, Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг 2018 йилдаги №277 сонли буйруғи бўйича клиник баённомалар олинди.

Лаборатор текширишлар ССВнинг Референс-лабораториясида олиб борилди. ПЗР ташхислаш «АмплиСенс®» реагентлар жамланмасини қўллаш билан Rotor Gene Q анализаторида ўтказилди. Қондаги ва орқа мия суюқлигида ўтказилган текширувлар 1-жадвалда келтирилган. Беморлар ҳолатини оғирлигини аниқлаш учун Memorial-Sloan-Kettering (MSK) шкаласи бўйича таснифланди. Шунингдек, барча беморларга хотирани сақланиши, рухий мотор тезлик ва конструкциялаш қобилиятини сақланиб қолганлигини текширишга асосланган ОИВ-деменциясини модификацияланган халқаро шкаласи бўйича нейрокогнитив бузилишларни (НКБ) аниқлаш учун психометрик тест ўтказилди.

## 1-жадвал

### Ўтказилган текширувлар

Текшириш турлари	Биоматериал	Намуналар миқдори
ПЗР РНК ОИВ	ОМС	45
ПЗР РНК ОИВ	Қон	121
CD4	Қон	186
ПЗР ДНК ЦМВ миқдорий аниқлаш	қон	196
ПЗР ДНК ЦМВ миқдорий аниқлаш	Қондаги лейкоцитлар	85
ПЗР ДНК ЦМВ сифатий аниқлаш	ОМС	58
ПЗР ДНК ВПГ ½ типдаги сифатий аниқлаш	ОМС	54
ПЗР ДНК <i>Cryptococcus neoformans</i>	ОМС	56
ПЗР ДНК <i>Cryptococcus neoformans</i>	Қон	65
ПЗР ДНК <i>Toxoplasma gondii</i>	ОМС	45
Тезкор-тест LFA	Қон	54
ИФА ЦМВ IgM	Қон	132
ИФА ЦМВ IgG	Қон	132
ИФА <i>Toxoplasma gondii</i> IgG	Қон	212

Маълумотлар базасини статистик таҳлили SPSS (v20, IBM, Chicago, IL, USA) дастур таъминотини қўллаш билан бажарилди. Ўрганиладиган ўзгарувчилар учун баён этилувчи статистик маълумотлар ўртача белги ± сифатида тақдим этилди, узлуксиз ўзгаришларни меъёрий тақсимланиши учун стандарт силжишлар олинди, узлуксиз ўзгаришларни меъёрий тақсимланмаслиги учун кварталаро диапазон билан медиана ва тоифали ўзгаришлар учун фоизлар нисбати билан сон тақдим этилди. Узлуксиз маълумотларни меъёрида тақсимланиши учун (2 ўзгарувчини таққослаш учун) ўзгаришлар Стюдент t-тести ва тоифали маълумотлар учун Chi-квадрат тести ёрдамида ўзаро қиёсланди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар гуруҳлар ўртасидаги жуфт комбинацияларни солиштириш учун (3 гуруҳ ва ундан юқори) кейинчилик

LSD/Turkei/Dunnet C махсус тестли бир томонлама дисперсион таҳлил (ANOVA) ёрдами билан аниқланди. Мантикий бинар регрессия сабаб-оқибат алоқасини аниқлаш учун бажарилди. Dots ва Box plot жадваллари SPSS дастурини таъминлашда ўрнатилган тенгламалар бўйича ҳисобланган белгиларни визуализация қилиш учун қўлланилди, бу ўз ичига бешта рақамдан иборат бўлган энг кам белгилар, 25%, меѓина бўйича (50%), 75% ва ўзгаришларнинг энг юқори белгиси, шунингдек outliers (95% ишончли интервалга тушмайдиган белгилар) маълумотлар йиғиндиси асосида ўзгарувчи белгиларнинг тақсимланишини кўрсатиш учун фойдаланилади.

Диссертациянинг **«ОИВ-инфекцияли беморларда менинго-энцефалитлар»** деб номланган учинчи бобида цитомегаловирусли ва криптококкли менингоэнцефалитларни учраш сони, клиник намоён бўлиши, лаборатор маълумотлари, беморларни асбоб-ускунлар билан текшириш натижалари баён этилган. АРВТ даврида МАТни оппортунистик инфекцияларни тарқалишини ўрганишда аниқландики Ўзбекистон Республикасида нейрокогнитив ва ҳаракатланишида бузилишлари бўлган ОИВ билан оғриган беморларда МАТнинг шикастланиши кўпроқ ОИВ-энцефалопатия (49,2%) билан боғлиқ бўлган бўлса, МАТни оппортунистик инфекциялар билан шикастланиши орасида криптококкли менингоэнцефалит (43,5%) ва цитомегаловирусли менингоэнцефалит (40,9%) юқори кўрсаткичларга эга бўлди; ½ типидagi оддий герпес вируси ва бош мия токсоплазмози жуда кам холларда учради. Асосланганки, цитомегаловирусли энцефалит (ЦМВЭ), криптококкли менингоэнцефалит (КМЭ) ва ОИВ-энцефалопатияда (ВИЧЭ) ОИВ-деменциясининг Халқаро шкаласи ва MSK шкала бўйича нейрокогнитив ва мотор бузилишларнинг оғирлиги ўртасидаги холат ишончли бўлиб ҳисобланмайди ва турли этиологияли менингоэнцефалитларда (МЭ) оғир ахволдаги беморлар бир хил даражада учрайди.

Холатлар ва клиник белгилардан менингеал белгилар ( $p < 0,05$ ), қусиш ( $p < 0,01$ ) ва ретинит ( $p < 0,01$ ) ларнинг мавжудлиги гуруҳлар ўртасида статистик ишончли фарқ қилди. Барча беморларга ПЗР усули билан қонда ЦМВни сифатли аниқлаш ўтказилди, бунда КМЭли 61,5% беморларда ЦМВ ДНКси, ОИВ-энцефалопатияли 40,7% беморларда мусбат натижани кўрсатди. Миқдорий кўрсаткичлар ўрганилганда CD4 ( $p > 0,05$ ), қонда ОИВ вирус юкламаси (ОИВ ВЮ) ( $p > 0,05$ ) ва ОМСда ОИВ ВЮ ( $p > 0,05$ ) гуруҳлари ўртасида статистик ишончилилик аниқланмади. Шунингдек қоннинг умумий таҳлил кўрсаткичлари ишончли бўлмади ( $p > 0,05$ ). Орқа мия суюқлиги кўрсаткичларидан ҳужайралар сони гуруҳлар ўртасида статистик ишончли фарқларга эга бўлди ( $p = 0,014$ ).

Диссертациянинг **«ОИВ билан зарарланган беморларда цитомегаловирусли инфекция»** деб номланган тўртинчи бобида ЦМВ-инфекциясининг реактивациясининг клиник белгиларини ўрганиш учун бизлар томонимиздан 80 нафар беморлардан иборат гуруҳ ажратиб олинди. Улардан эркаклар 42 (52,5%), аёллар 38 (47,5%) нафарни ташкил этди. МАТнинг шикастланишини оғирлигини ўрганишда аниқландики, барча беморлар у ёки бу даржадаги нейрокогнитив бузилишларга эга бўладилар. MSK шкаласи бўйича оғир ва якуний босқичга 48 нафар (60%) беморлар эга бўлдилар, 32 нафар (40%)

беморларда эса нейрокогнитив бузилишлар оғир бўлмади. Улардан 25 нафар беморда орқа мия пункцияси ўтказилди. Орқа мия суюқлигида ЦМВ 14 нафар (56%) беморда аниқланди ва уларга ЦМВ-энцефалит ташхиси қўйилди. Шунингдек, нишон-органларни шикастланиши билан бўлган беморлар ҳам аниқланди: 30,8% да ретинит, шунингдек 17,5%да мазкур ҳолат энцефалит билан бирга кузатилди.

Бизнинг олдимизга шундай гипотеза қўйилдики, цитомегаловирус реактивацияси ОИВ-инфекция билан оғриган беморларни камқонликка олиб келади. Ушбу гипотезани тасдиқлаш учун бизлар томонимиздан ЦМВ реактивациясиз ва криптококкозсиз (I - гуруҳ) 99 нафар бемор ҳамда ЦМВ реактивацияли 77 нафар (II - гуруҳ) беморда гемоглобинни қиёсий ўрганиш ўтказилди. Беморларнинг биринчи гуруҳида гемоглобин кўрсаткичлари  $98,8 \pm 1,9$  г/л (95% ишончлилиқ оралиғи (ИО) 95,1-102,5) ни ташкил этди, ЦМВ реактивацияли иккинчи гуруҳ беморларидаги гемоглобин кўрсаткичлари  $93,9 \pm 2,3$  г/л (95% ИО 89,3-98,6) ни ташкил этди. I ва II гуруҳлар ўртасида гемоглобин кўрсаткичининг статистик ишончли фарқи аниқланмади ( $p > 0,05$ ). Шундай қилиб, ЦМВ реактивацияси натижасида ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларда камқонликни ривожланиш гипотезаси бизлар томонимиздан олиб борилган тадқиқотларда ўз исботини топмади.

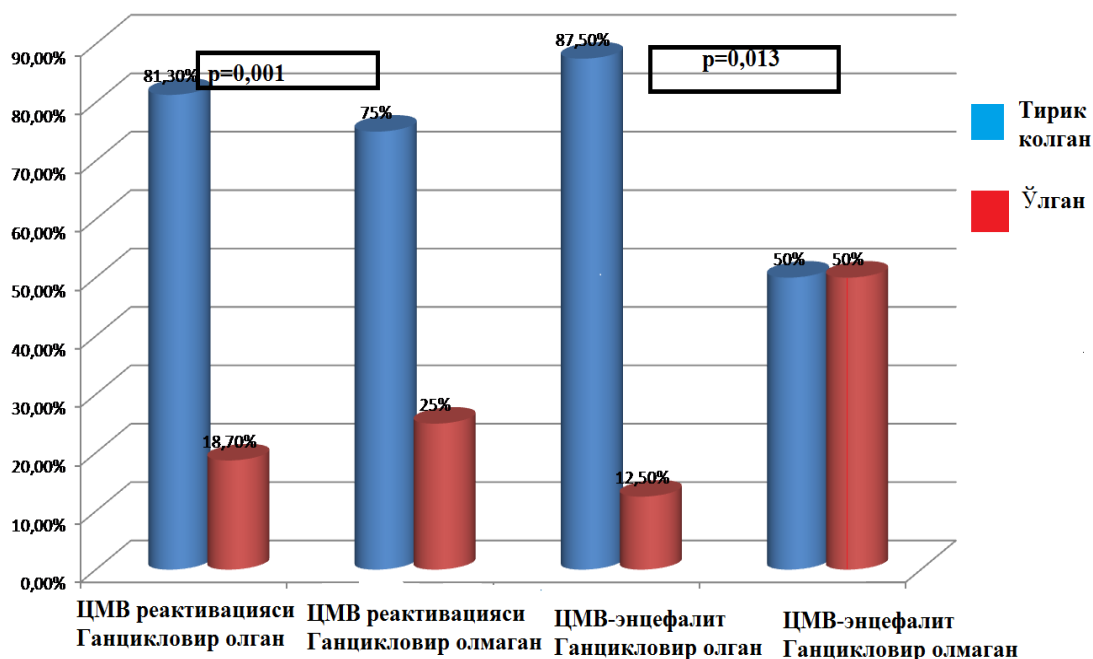
ЦМВ реактивациясини ташхислаш усуларини маълумотлилигини қиёслаш мақсадида беморларда учта текшириш усули ўтказилди, улар: ЦМВ га IgM ва IgG ни аниқлаш ИФА усули, ЦМВ ДНКни сифатий ва миқдорий жиҳатдан аниқлаш ПЗР усули. ИФА-тестининг махсуслиги 77,1%ни, сезувчанлиги эса 53%ни ташкил этди. Реактивация шаклини - латент ёки фаол репликацияни аниқлаш мақсадида бизлар томонимиздан CD4 330 хужайра/мкл дан кам 85 нафар беморда ЦМВнинг вирусли юкламаси (ЦМВ ВЮ) ўрганилди. ЦМВ ДНКнинг миқдорий ПЗРси аниқладикки, CD4 < 50 хужайра/мкл дан кам беморларнинг ярми (52,4%) ЦМВ реактивациясига эга бўлди ва 28,6% да ЦМВ ВЮ 1000 нусха/мл дан ортиқ кўрсаткичга эга бўлди, улар учун антицитомегаловирусли даволаш кўзда тутилиши лозим.

Бизларнинг олдимизга CD4, ОИВ ВЮ ва ЦМВ ВЮ ўртасидаги сабаб-оқибат алоқасини аниқлаш вазифаси қўйилди. Аниқландики, қонда ОИВ ВЮнинг ортиши билан ЦМВ ВЮ ортади – қон таркибида ЦМВ ВЮни ортиши қондаги ОИВ ВЮ га 26,9% боғлиқ бўлади ( $r=0,519$ ,  $p < 0,001$ ). ЦМВ ВЮни ортиши билан CD4 хужайраларининг миқдори камаяди – ЦМВ ВЮни CD4 кўрсаткичига 18,0% боғлиқ бўлади ( $r=0,424$ ,  $p < 0,001$ ). ЦМВ инфекциясида вирусли репликация CD4 хужайраларининг кўрсаткичлари 50 кл/мкл бўлганда, ОИВнинг кўрсаткичлари - CD4 100 кл/мкл дан кам бўлганда ишончли равишда юқори ( $p < 0,001$ ).

ОИВ билан касалланган беморларда энцефалит предикторларини аниқлаш учун Wald усули билан логистик регрессия ўтказилди: қонда ЦМВ ВЮни 1  $\log_{10}$ га ортиши билан ЦМВ-энцефалитни ривожланиш сони 10,7 мартага ( $p=0,001$ ) ортади, ретинит мавжуд бўлган ҳолларда эса ЦМВ энцефалитнинг ривожланиш ҳавфи 12,5 мартага ( $p=0,0001$ ) юқори бўлади.

ЦМВ реактивацияси ва ЦМВ-энцефалит билан хасталанган,

нейрокогнитив ва ҳаракатида бузилишлари бўлган беморларга Фоскарнетни доим ҳам қўллашнинг имкони бўлмаганлиги сабабли Ганцикловир билан якка холдаги даволаш таклиф этилди.



### 1-расм. ЦМВ реактивация ва ЦМВ-энцефалитли беморларни даволаш самарадорлиги

ЦМВ реактивацияси ВЮнинг 1000 нусха/мкл дан ортиқ бўлган беморларни даволашда Ганцикловир билан якка холда даволаш беморларнинг яшовчанлигини 1,1 мартага ( $p < 0,001$ ) оширди. ЦМВ-энцефалитни Ганцикловир билан якка холда даволаш беморларнинг яшовчанлигини 1,3 мартага ( $p = 0,013$ ) оширади (1-расм).

Олиб борилган тадқиқотлар натижасида бизлар томонимиздан ОИВ-билан касалланган беморларда ЦМВ инфекция реактивациясини ташхислаш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг «**ОИВ билан хасталанган беморларда криптококкли инфекция**» деб номланган бешинчи бобида нейрокогнитив ва ҳаракатланишида бузилишлари бўлган ОИВ нинг IV босқичидаги беморларда криптококкли ташхислашни ўтказиш учун олиб борилган ишлар баён этилган, бунинг учун 65 нафар беморлар қонини криптококк антигенига ПЗР ва экспресс-метод усули билан тешлаш ўтказилди. Мусбат натижалар 16 нафар беморлардан олинди, бу 24,6%ни ташкил этди. 43,7% беморда криптококкли менингит ОИВнинг биринчи клиник белгиси бўлиб ҳисобланди.

Беморлар келиб тушганида улардан 12 нафари (75%) нинг ахволи оғир ва ўта оғирлиги аниқланди, улар MSK шкаласи бўйича 3 ва 4 босқичга тўғри келади. Кўрик вақтида барча беморларда (100%) озиб кетиш синдроми, 5 (31,2%) нафарида диарея аниқланди, 11 нафар (68,7%) беморда 1 ой давомида иситма кузатилган бўлса, 4 нафарида (25%) - ЛАП аниқланди. Оппортунистик инфекциялардан: пневмоцистли зотилжам 1 нафар (6,2%) беморда,



орофарингеал кандидоз – 7 нафар (43,7%) беморларда аниқланди. Етакчи белгилар бўлиб, бош мия пардасининг шикастланиши 87,5% ва барча кузатилган беморларда – 100% тана вазнининг пасайиши бўлиб ҳисобланди. Лаборатория маълумотларини таҳлилида CD4  $64,9 \pm 14,8$  (95% ИО 31,9-97,9) ҳужайра/мкл ни ташкил этди. Қондаги ОИВ ВЮ  $5,6 \pm 0,3 \log_{10}$  (95% ИО 5,0-6,2)ни, ОМСда эса ОИВ ВЮ  $5,2 \pm 0,3 \log_{10}$  (95% ИО 4,5-6,0)ни ташкил этди, яъни ОМСда ОИВ ВЮ қонга нисбатан 0,4  $\log_{10}$  га кам бўлди. Клиник белгилар гуруҳлар ўртасида статистик ишончли фарққа эга бўлмади. ЦМВсиз криптококкли инфекциялар билан солиштирилганда ЦМВ коинфекциясида гемоглобин кўрсаткичлари паст, ЭЧТ эса юқори бўлди ( $p < 0,05$ ).

Ўн уч нафар беморларда қонда ЦМВ ДНК ПЗРси ўтказилди ва 8 нафар (61,5%) беморлар қонида реактивация босқичидаги ЦМВ аниқланди. КМЭни ривожланишига ЦМВ реактивациясини олиб келиши тўғрисидаги гипотезани тестлаш учун, 51 нафар беморга бир вақтнинг ўзида қонида ЦМВ ДНКни ва ОМСда криптококк ДНКсини аниқлаш олиб борилди. Қонда ЦМВ ДНКсининг мавжудлиги криптококкли менингитни ривожланиш эҳтимоллигига таъсир кўрсатмайди ( $p = 0,542$ ). Криптококкли инфекцияли гуруҳда юзага келган касаллик клиникасида умуммия белгилари кўринишидаги МАТнинг шикастланиш кўринишлари устунликка эга бўлган бўлса, ЦМВ коинфекцияли гуруҳда эса ички органлар томонидан юзага келган шикастланишлар устунликка эга бўлди.

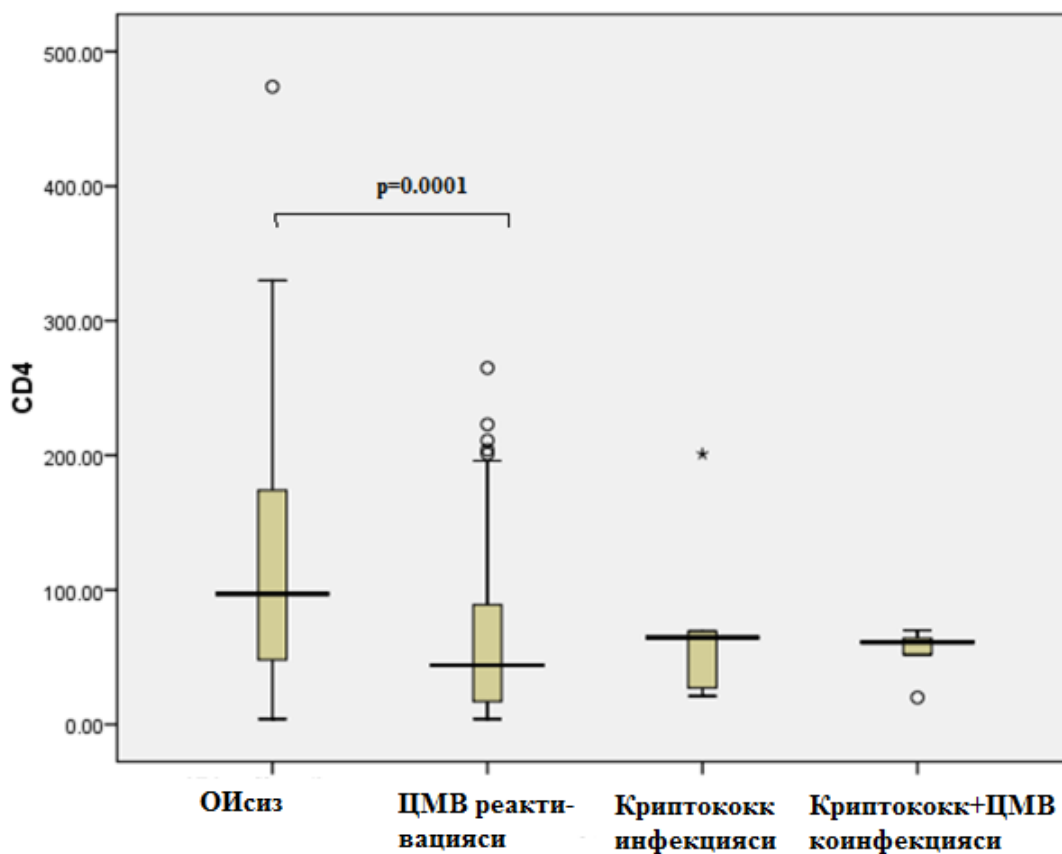
Қиёсий кўринишда LFA тезкор-усулининг маълумотлилигини баҳолаш учун бизлар ОИВ-инфекцияли беморларда 54 та қон зардобини намуналарида LFA тезкор усули билан *Cryptococcus neoformans* антигенини аниқладик. Аниқландики, LFA усули юқори сезувчанлик (100%) ва махсусликка (90%) эга.

Диссертациянинг «**Оппортунистик инфекцияларнинг қиёсий тавсифи**» деб номланган олтинчи бобида оппортунистик инфекцияларнинг янада аниқ бўлган қиёсий-ташхисий мезонларини ишлаб чиқиш учун ОИВ-энцефалопатия ташхиси қўйилган оппортунистик инфекциясиз нейрокогнитив ва ҳаракатланишида бузилишлари бўлган 103 нафар беморларни текшириш натижасида олинган маълумотлар баён этилган. Бунда эркаклар 42 (52,5%), аёллар 38 (47,5%) нафарни ташкил этди. Беморларнинг ўртача ёши  $38,6 \pm 0,98$  (95% ИО 36,6-40,6) йилни ташкил этди. Худди оппортунистик инфекция каби беморларнинг – 18 нафари (17,5%) нинг ахволи оғир, 47 нафариники эса (45,6%) ўта оғир деб баҳоланди. Оғир когнитив ва мотор шикастланишлар (MSKнинг 3-4 босқичи)ни ривожланишига ОИВ ВЮ таъсирини ўрганиш учун корреляция ўтказилди. Натижада аниқландики, қонда ОИВ ВЮ ўсиб бориши беморлар ҳолатининг оғирлик даражаси MSK шкаласи бўйича ўсмайди ( $r = 0,026$ ,  $p = 0,779$ ), шунингдек қондаги ОИВ ВЮнинг ортиши ОИВ-деменция шкаласи бўйича тест натижаларига таъсир кўрсатмайди ( $r = 0,140$ ,  $p = 0,126$ ).

Бизлар олиб борган ишимизда беморларнинг шикоятлари, нейрокогнитив бузилишларнинг оғирлик даражаси, клиник кечиши ва МАТни шикастловчи инфекцияларни лабораторияда текшириш натижаларини ўрганиб, этиологик омилларга боғлиқ ҳолда, қиёсий нуқтаи назардан шакллантирилган 4 гуруҳ: I-криптококксиз ва ЦМВсиз ОИВ билан хасталанган беморлар (103 нафар бемор);

II – криптококксиз, ЦМВ реактивацияли ОИВ билан хасталанган беморлар (80 нафар бемор); III-ЦМВсиз криптококкли ОИВ билан хасталанган беморлар (8 нафар бемор); IV-криптококк+ЦМВли ОИВ билан хасталанган беморлар (8 нафар) кўрсаткичларини ўргандик.

Йиғинди мультивариантли таҳлил ОИВ+Криптококк ва ОИВ+ЦМВ+Криптококк ( $p=0,032$ ) гуруҳида эркакларнинг статистик аҳамиятли устунлигини кўрсатди. Беморларда MSK шкаласи бўйича когнитив ва мотор бузилишларнинг оғирлиги ОИли ва ОИсиз беморларда бир хил даражада тез тез кузатилади. ОИВ-деменциясининг халқаро шкаласи бўйича олиб борилган тестда аниқландики, оппортунистик инфекциялар нейрокогнитив ва ҳаракат бузилишлари ривожланишини оғирлаштиради ( $p<0,009$ ). Клиник белгилардан мия қобилигининг шикастланишини менингиал белгилари, кўнгил айнаши, қусиш, гемоглобиннинг юқорилиги каби кўрсаткичлар криптококкли инфекция билан оғриган беморлар учун хосдир. Ретинит, диарея, гемоглобин кўрсаткичларининг пастлиги ва ЭЧТнинг юқори кўрсаткичлари ЦМВ реактивацияли беморлар учун хосдир. Ҳар икки оппортунистик инфекциялар учун узоқ вақт давом этувчи юқори ҳарорат ва тана оғирлигини 10%дан кўпга пасайиши хосдир.

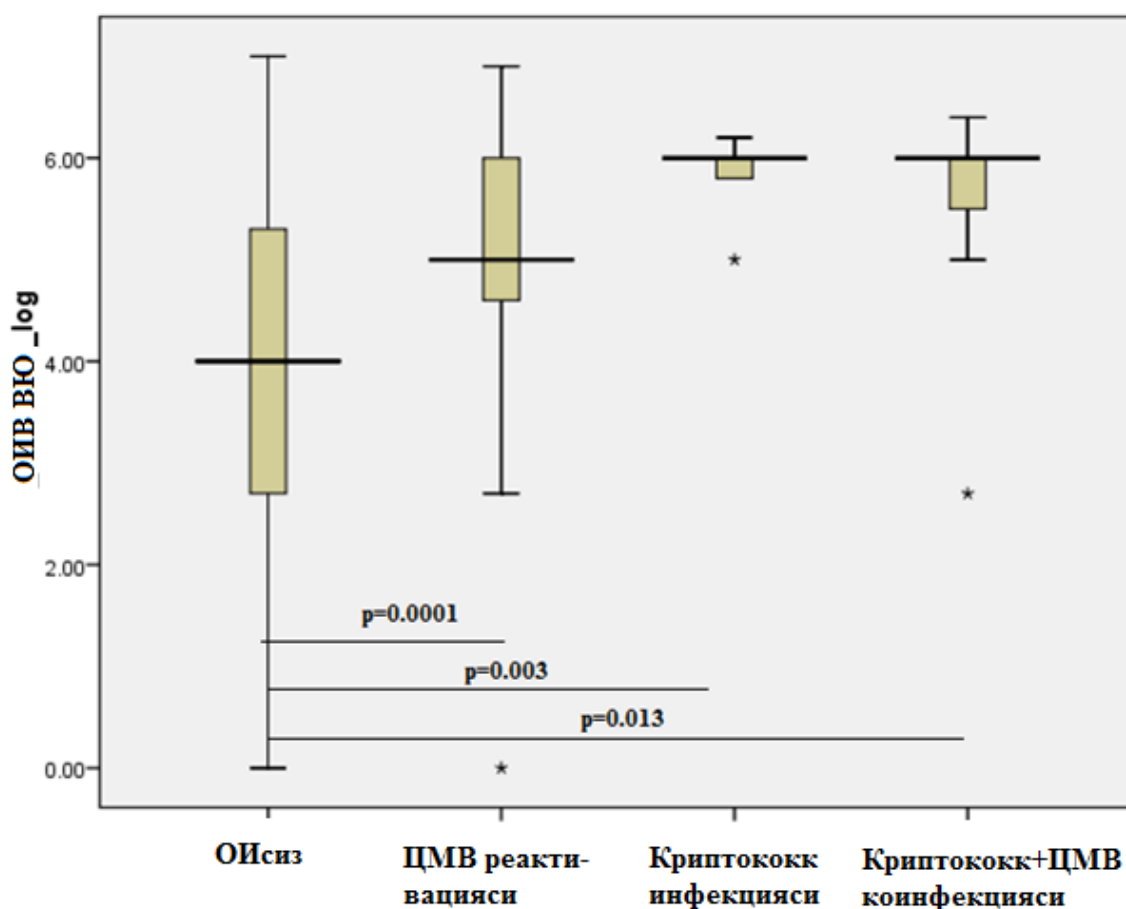


2-расм. Гуруҳлар ўртасидаги CD4нинг миқдорий кўрсаткичини тақсимлаш графиги

CD4 кўрсаткичининг ўртача белгилари ОИсиз беморлар гуруҳида (I гуруҳ) ЦМВ реактивацияли (II) гуруҳи билан солиштирилганда статистик ишончли

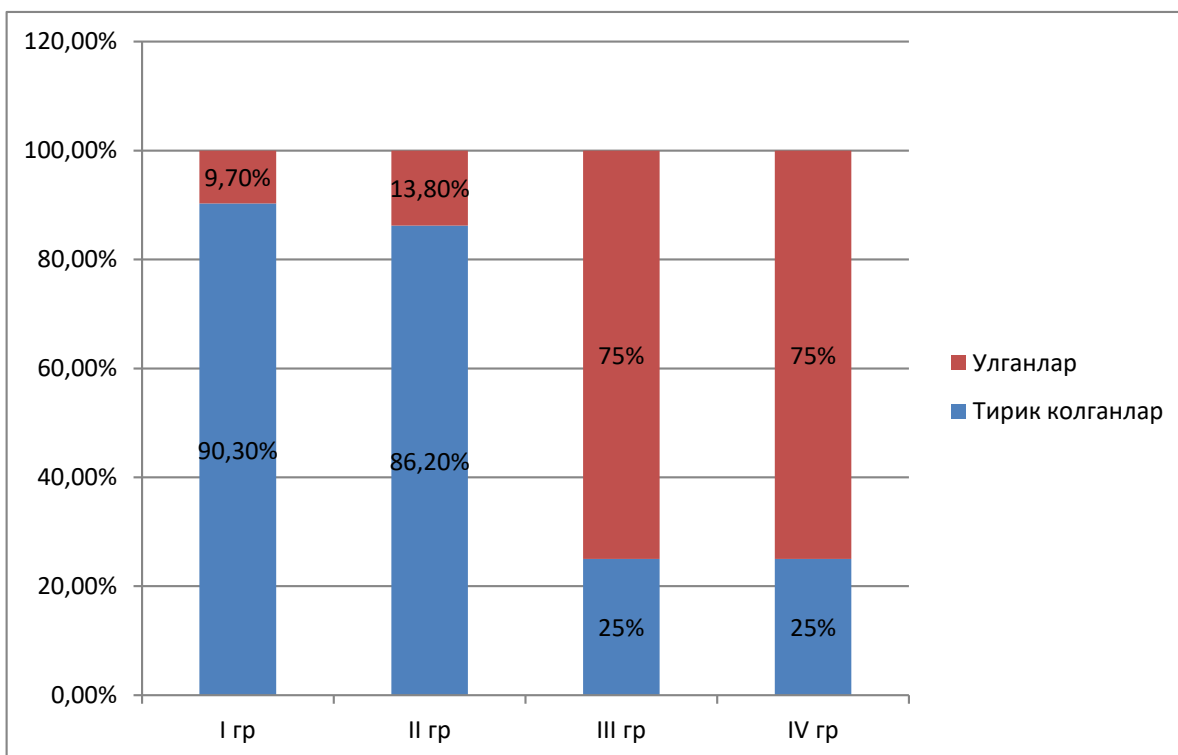
бўлди:  $63,21 \pm 12,58$  (95% ИО 38,39-88,04),  $p=0,0001$  (2-расм.) Бу эса ОИВли беморларда ЦМВ-инфекция реактивацияси учун криптококк инфекцияли беморларга нисбатан солиштириш бўйича ( $CD4\ 74,5 \pm 26,7$ ) чуқур иммуносупрессия талаб этилади. ЦМВ коинфекцияли криптококкозда иммуносупрессия янада яққолроқ намоён бўлган, аммо гуруҳ жуда кичик бўлганлиги учун уни ишончлилигини аниқлашга имкон бермайди.

Аниқландики, ОИСиз (I) гуруҳ беморлари қонидаги ОИВ ВЮнинг ўртача кўрсаткичи ЦМВ реактивацияли беморларнинг ОИВ ВЮга нисбатан  $-1,04 \pm 0,27 \log_{10}$  паст бўлди ( $p=0,0001$ ). Криптококкли инфекция ва коинфекцияли ЦМВ+криптококк беморларга  $-1,42 \pm 0,56 \log_{10}$  нисбатан статистик аҳамиятли паст бўлди ( $p=0,003$ ;  $p=0,013$ ). Оппортунистик инфекцияли гуруҳлар ўртасида ишончли аҳамиятли фарқлар аниқланмади (3-расм).



**3-расм. Беморларда ОИВ ВЮ  $\log_{10}$  кўрсаткичлари**

Кейинчилик бизлар этиологик омилни ўлимга кўрсатадиган таъсирини ўргандик. Ўлим ҳолатларини тақсимланиши чизмада тақдим этилган (4-расм).



**4-расм. Этиологик гуруҳлардаги ўлим кўрсаткичлари**

I гуруҳда ўлим 10 ҳолатда (9,7%) кузатилди. II гуруҳда ўлим билан яқунланиш 11 нафар (13,8%) беморда кузатилди. III ва IV гуруҳларда эса ўлим билан яқунланиш ҳар бир гуруҳда 6/8 (75%) ҳолатда аниқланди. III ва I гуруҳлар ўртасидаги ўлим кўрсаткичларининг фарқи  $0,653 \pm 0,13$  (95% ИО 0,4-0,9);  $p < 0,001$  ни ташкил этди. II ва III гуруҳлар ўртасидаги ўртача белгиларнинг фарқи  $0,612 \pm 0,131$ , (95% ИО 0,35-0,87) га тенг бўлди;  $p < 0,001$ . III ва IV гуруҳдаги беморлар миқдори ва ўлим кўрсаткичлари ўзаро қиёсий бўлганлиги сабабли бошқа этиологик гуруҳлар ўртасидаги жуфт статистик фарқлар III гуруҳ билан ўзаро қиёсий бўлди. Бу шундан гувоҳлик берадики, криптококкли инфекция ОИВ билан касалланган беморларда ўлим билан яқунланиш имкониятини сезиларли оширади. ОИсиз ва ЦМВ реактивацияли беморлар гуруҳлари ўртасида ўлим ҳолатининг статистик ишончли фарқи аниқланмади.

Бизлар олиб борган илмий ишимизда цитомегаловирус ва криптококкли инфекциялар қондаги ва орқа мия суюғлигидаги ОИВ ВЮга кўрсатадиган таъсири гипотезасини ўргандик. Дискордантликнинг мавжудлиги агарда ОИВ ВЮ ОМСда қон зардобига нисбатан  $0,5 \log_{10}$  дан юкори бўлганда аниқланди. Агарда қонда ОИВ ВЮ аниқланадиган даражадан паст бўлса, ОМСда эса вирусли юклама аниқланса, бу ҳолда бундай беморлар “escape” – беморлар сифатида ўрганилди.

Дискордантлик ҳолатини ўрганишда аниқландики, ОИсиз бўлган 13 (48,2%) нафар беморларда ОИВ репликацияси МАТда, 12 (44,4%) да қонида устунлик қилди. ЦМВ реактивацияли беморларда 75% ҳолатда уларнинг қонида ОИВ ВЮ устунликка эга бўлди, криптококк инфекцияли

беморларнинг қонида 60% да ОИВ ВЮ устунликка эга бўлди. Бироқ ўрганилаётган гуруҳлар ўртасида статистик ишончлилик аниқланмади ( $p > 0,05$ ).

Диссертациянинг «Оппортунистик инфекцияларни ташхислаш ва даволашнинг иқтисодий самарадорлиги» деб номланган еттинчи бобида бизлар ЦМВ реактивциясини даволаш қийматини пасайтиришдаги иқтисодий самарани ҳисоблаш ва беморларни касалхонада бўлиш муддатларини қисқартириш ҳолатларини ўргандик. Ҳисоблаш қуйидаги формула асосида олиб борилди:

$$Э_{вр} = [(M_1 - M_2) + (C_1 - C_2) \times (B + E) \times 0,6] \times H - 0,15 \times K$$

Аниқландики, Ганцикловир билан даволашни бошлаш тўғрисида қарор қабул қилиш учун ИФА усули билан қиёслаш бўйича ЦМВ ДНКни миқдорий аниқлашни жорий этишда иқтисодий фойда 5 112 166 220.00 сўмни ташкил этди.

Шунингдек қийматини (ҳаражатни) минималлаштиришни таҳлил қилишда ПЗР-ташхислаш усули билан солиштириш бўйича криптококкли менингоэнцефалитни ташхислаш учун тезкор усулни қўллашнинг иқтисодий самарадорлиги ҳисобланади, улар бир хилдаги тиббий ва ижтимоий самарадорлик билан тиббиёт технологияларини ўзаро қиёслаш учун махсус формуладан фойдаланилади: криптококкли менингоэнцефалитнинг битта аниқланган ҳолати учун таннарх/самарадорлик 75 000 сўмни ташкил этди. Шундай қилиб, LFA ёнбош оқимли таҳлил серологик тезкор-тестини қўллаш ташхислашнинг молекуляр усуллари билан солиштирилганда 75000 сўмни иқтисод қилишга имкон беради. Бундан ташқари, серологик тезкор-тестда натижаларни олиш 15-30 сонияни, ПЗР-ташхислашда эса - 6-24 соатни ташкил этади. Шунингдек махсус жиҳозланган лабораториялар мавжуд бўлмаган шароитларда клиник-биокимёвий лабораторияларда LFA ни қўллаш имконияти криптококкли менингоэнцефалитни ташхислашда уни янада самарали усул сифатида тан олишга имкон беради.

Бизлар олиб борган тадқиқот натижалари кўрсатдики, вирус ва замбуруғ этиологияли менингитлар ва менингоэнцефалитлар оғир иммунтанқисликда бир хилдаги клиник кўринишга эга бўлади. Лаборатория текшириш натижаларисиз клиник белгилар бўйича қиёсий ташхислаш амалий жиҳатдан мумкин эмас. Мазкур ишда бизлар МАТнинг шикастланишларида АРВ даволашнинг иқтисодий фойдасини ҳисоблашга уриниб кўрдик. Бизлар олиб борган тадқиқот натижалари бўйича ўлим ҳолати билан яқунланишини олдини олиш учун АРВТ криптококкли менингитда (22,2%) 42 кунга, ЦМВ-энцефалитда (20%) 14 кунга, бош мия токсоплазмозидида 21 кунга ортга суриши мумкин. АРВТнинг иқтисодий самараси бўйича маълумотлар 2-жадвалда келтирилган.

**МАТдаги оппортунистик инфекцияларга боғлиқ холда АРВТ  
иктисодий фойдаси ва даволаш схемаси**

АРВТ схема-лари	Схемалар- нинг ўртача қиймати (кутиси сўмда)	Бир кунлик даволаш қиймати (сўм)	Крипто- коккли менингит (42 кун) (сўм)	ЦМВ- энцефалит (14 кун) (сўм)	Бош мия токсоплаз- мози (21 кун) (сўм)
I қатор	57 181,2	1 906	80 052	26 684	40 026
II қатор	192 991	6 433	270 186	90 062	135 093
III қатор	310 576,4	10 352	434 784	144 928	217 392

Шундай қилиб, ушбу илмий иш доирасида марказий асаб тизимида шикастланиши бўлган беморларда этиологик урганиш ўтказилди. Бизнинг мамлакатимизда 13 йилдан ортиқ вақт давомида жорий этилган АРВТ даврида МАТнинг шикастланишини ярмидан кўп холати оппортунистик инфекциялар билан боғлиқ бўлди, улар эса эрта этиологик ўрганиш зарурлигини, кейинчалик эса АРВТни буюриш билан даволаш муҳимлигини таъкидлаб ўтади. Когнитив ва мотор бузилишлар 50% холатининг сабаби ОИВ-энцефалопатия, JC-вирус бўлиб ҳисобланади, у ривожланувчи мультифокал лейкоэнцефалопатияни юзага келтиради ва бош мия лимфомаси. Бундай холатларда АРВТни эрта буюриш зарур. МАТ шикастланишини ўз вақтида ташхислаш, нафақат даволашнинг тўғри тактикасини танлаб олишга, балки ҳар бир бемордан АРВ даволашга сарфланадиган харажатларни 26 684 сўмдан 434 784 сўмгача тежашга имкон беради.

### ХУЛОСАЛАР

**«ОИВ-инфекция билан хасталанган беморларда марказий асаб тизимини шикастланиши билан оппортунистик касалликларни ташхислаш ва даволашни оптималлаштириш ҳамда клиник-патогенетик ўзига хосликлари»** мавзусидаги диссертация бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар берилди:

1. Ўзбекистон Республикасида АРВ даволаш даврида нейрокогнитив ва ҳаракатланишида бузилишлари бўлган ОИВ билан оғриган беморларда МАТнинг шикастланиши кўпроқ ОИВ-энцефалопатия (49,2%) билан боғлиқ бўлган бўлса, МАТни оппортунистик инфекциялар билан шикастланиши орасида криптококкли менингоэнцефалит (43,5%) ва цитомегаловирусли менингоэнцефалит (40,9%) юқори кўрсаткичларга эга бўлди.

2. Криптококкли менингоэнцефалит кўпроқ эркак жинсидаги шахсларда (75-100%) учрайди, мия қобиғининг шикастланиш белгилари – менингеал белгилар, кўнгил айнаш, қусиш билан бирга кечади ва ОИВ билан оғриган беморларда учрайдиган барча менингоэнцефалитларнинг 24,6%ини ташкил этади. ЦМВ–энцефалитни ривожланиши учун демографик мезонлар аҳамиятсиз, касаллик кўпроқ узоқ давом этувчи иситмалаш, диарея, гемоглобиннинг паст кўрсаткичлари ва ЭЧТ белгиларининг юқорилиги билан кечади ҳамда ОИВли беморларда МАТнинг шикастланиши орасида 20%ни ташкил этади. ЦМВ-энцефалитнинг предикторлари бўлиб ЦМВнинг юқори вирусли юкламаси ҳисобланади ( $\log_{10}$ га ортиши билан ривожланиш ҳавфи 10,7 мартага ( $p=0,001$ ) ортади), ретинитнинг мавжудлиги эса 12,5 мартага кўпаяди ( $p=0,0001$ ). CD4 кўрсаткичини 100 хужайрадан кам бўлиши 52,4% беморларда ЦМВ инфекциясининг реактивциясига олиб келади.

3. Оппортунистик инфекцияли беморларда нейркогнитив ва ҳаракатланишни бузилишларини сони касаллик босқичига боғлиқ холда Memorial-Sloan-Kettering шкаласи бўйича 12,5% дан 62,5%гача ўзгариб турди; босқичларни ўсиб бориши билан бузилишлар сони ҳам сезиларли ортиб борди. ЦМВ ва криптококк инфекцияли беморларда нейркогнитив ва ҳаракатланишни бузилишлари аҳамиятли фарққа эга бўлмади ( $p=0,1$ ). ОИВ-деменция шкаласи бўйича нейркогнитив бузилишларни ривожланиши ва оппортунистик инфекциялар ўртасида алоқа аниқланди: ЦМВ ва криптококк инфекцияли беморларда тест кўрсаткичлари ОИВсиз беморларга нисбатан ишончли даражада паст бўлди ( $p<0,009$ ).

4. ЦМВИ реактивациясини ташхислашдаги иммуноферментли таҳлил етарли бўлмаган махсуслик (77,1%) ва сезгирликка (53%) эга, бу эса қонда ЦМВ ДНКни ПЗР усули билан миқдорий аниқлаш заруриятини таъкидлайди. Криптококкли инфекцияда LFA серологик усулини қўллаш ПЗР тадқиқотларнинг маълумотлилиги билан бир хил бўлиб ҳисобланади.

5. CD4 ва ОИВ ВЮнинг кўрсаткичлари ЦМВ реактивациясини белгиловчи бўлиб ҳисобланади. CD4ни 50 кл/мкл дан паст бўлган кўрсаткичлари қондаги ЦМВ ВЮ ва ОИВ ВЮ нинг юқорилигини кўрсатади, ЦМВ ВЮ ва ОИВ ВЮ ўртасида мусбат корреляцион алоқа аниқланди ( $r=0,519$ ,  $p<0,001$ ); қондаги ЦМВ ВЮ 26,9%га ОИВ ВЮга боғлиқ бўлади ( $r=0,424$ ,  $p<0,001$ ). ЦМВ ВЮ 18,0% га CD4 кўрсаткичларига боғлиқ бўлади ( $r=0,424$ ,  $p<0,001$ ). ОИВсиз беморлар қонида ОИВ ВЮ кўрсаткичлари ЦМВ реактивацияли, криптококкли инфекция ва ЦМВ коинфекция беморларга нисбатан паст бўлди.

6. Қонда цитомегаловирус ва криптококкнинг мавжудлиги ёки мавжуд бўлмаслигига боғлиқ бўлмаган холда қондаги ОИВнинг репликацияси МАТдаги репликациядан устунликка эга бўлди; шунингдек ОМСда уларни мавжуд бўлиши МАТда ОИВ репликациясига таъсир кўрсатмайди.

7. ЦМВ реактивациясини ташхислаш ва даволаш ҳамда МАТнинг оппортунистик инфекцияларини даволашнинг ишлаб чиқилган алгоритми, шикастланишнинг этиологик омилларини ҳисобга олган холда МАТнинг аниқланган бузилишларига қиёсий ёндошув имкониятини беради.

8. ЦМВ реактивациясини ташхислашда этиологик даволашни бошлаш учун

микдорий ПЗР усулини серологик усулга нисбатан солиштириш бўйича иқтисодий самарадорлиги 5 112 166 220.00 сўмни ташкил этди, криптококкли инфекцияни ташхислашда LFA серологик усулнинг иқтисодий самарадорлиги битта бемор учун 75000 сўмни ташкил этди. Самарали ташхислашда APB даволашга харажатларни камайтириш МАТ ОИли битта бемор учун 26 684 сўмдан 434 784 сўмгачани ташкил этди.

9. ЦМВ энцефалитни даволашда альтернатив схеманинг (Ганцикловир билан якка даволаш) самарадорлиги кўрсатилди, бунда ойлик яшовчанлик 87,5%ни ташкил этди, Ганцикловирсиз эса - 50%ни. ЦМВИ реактивцияли ва неврологик белгилар билан бўлган беморларда Ганцикловир билан ўтказилган якка даволашда ойлик яшовчанлик 81,3%, даволашсиз -75%ни ташкил этди.



**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВИРУСОЛОГИИ**

**КАСИМОВА РАЪНО ИБРАХИМОВНА**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ,  
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОРАЖЕНИЕМ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-  
ИНФЕКЦИЕЙ**

**14.00.10 - Инфекционные болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА НАУК (DSc)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2020**

Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.3.DSc/Tib198.

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте вирусологии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

**Научный консультант:**

**Мусабаев Эркин Исакович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Худайкулова Гульнара Каримовна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Маджидова Якутхон Набиевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Дмитраченко Татьяна Ивановна (Белоруссия)**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом Центрального научно-исследовательского института Эпидемиологии (Российская Федерация)**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. \_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 (Адрес: 100109, г. Ташкент, Олмазорский район, ул. Фаробий, 2; Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-образовательном центре Ташкентской медицинской академии (включена в список под номером \_\_\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Олмазорский район, ул. Фаробий, дом 2. Ташкентская медицинская академия. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан 2020 г. «\_\_» \_\_\_\_\_  
(реестр протокола рассылки 2020 г. «\_\_» \_\_\_\_\_)

**Л.Н.Туйчиев**

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Н.У.Таджиева**

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

**Б.М.Таджиев**

Заместитель председателя научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Инфекции центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией, особенно в странах с ограниченными ресурсами, являются причиной критических состояний и смертности, «...несмотря на внедрение антиретровирусной терапии (АРВТ); у 40–70% больных наблюдаются симптомы поражения нервной системы, которые могут быть первым клиническим проявлением болезни...»<sup>1</sup>. Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции является фактором, определяющим продолжительность жизни пациентов, и совершенствование диагностики, лечения и профилактики представляются весьма актуальным. В мире «...большое внимание уделяется изучению этиологии, клиники, усовершенствованию диагностики и лечения поражений ЦНС при ВИЧ-инфекции. В развивающихся странах чаще встречаются поражения мозга, обусловленные оппортунистическими инфекциями. В развитых странах в результате широкого применения АРВТ на первый план выходят ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства, частота которых составляет от 30% до 80%...»<sup>2</sup>. Это определяет важность ранней диагностики, выбора тактики ведения больного, профилактических мероприятий, которое отражается на качестве жизни и приверженности к лечению.

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям, посвященным клинко-патогенетическим аспектам, оптимизации диагностики и лечения поражений ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией. Работы основаны на изучении этиологической структуры, эндогенным и экзогенным факторам поражений ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных. Изучены клинко-лабораторные особенности течения цитомегаловирусного энцефалита и криптококкового менингоэнцефалита. Большое внимание уделяется разработке серологических и генно-молекулярных методов диагностики криптококковой инфекции и реактивации цитомегаловирусной инфекции.

Развитие медицинского сектора нашей страны требует адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов путем усовершенствования методов ранней диагностики, лечения и профилактики осложнений от заболеваний для снижения распространенности инфекционных заболеваний. Для этого определены задачи «... по повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высоко-технологичных методов для диагностики и лечения, эффективных моделей патронажа и диспансеризации,...»<sup>3</sup>. Эти задачи, путем применения современных технологий в

---

<sup>1</sup> Garvey L, Winston A, Walsh J, et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol* 2011; 18:527–34

<sup>2</sup> Collier Dami Aderonke, Lewis Haddow, et al. HIV Cerebrospinal Fluid Escape and Neurocognitive Pathology in the Era of Combined Antiretroviral Therapy: What Lies Beneath the Tip of the Iceberg in Sub-Saharan Africa? *Review// Brain Sci.* 2018, 8, 190

<sup>3</sup> Указ Президента №-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

диагностике, позволят снизить причины летальности и инвалидизации больных ВИЧ-инфекцией с поражениями ЦНС оппортунистическими инфекциями.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, обозначенным в Указах Президента Республики Узбекистан: № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, № УП-4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, № УП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3493 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы противодействия распространению заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека в Республике Узбекистан» от 25 января 2018 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>4</sup>.** Научные исследования, направленные на изучение оппортунистических инфекций (ОИ) с поражениями ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных, проводятся на базе ведущих мировых центров и высших учебных заведений, в том числе: University of California San Diego, University of Washington, Mount Sinai Medical Center, University of Vermont, Vaccine Research Center - NIAID – НИИ, Boston College (США), Universidad Autónoma de Chile (Чили); University of Rome Sapienza, University of Torino (Италия), Chinese Academy of Medical Sciences, Guangzhou Medical University (Китай), Duke Global Health Institute, 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), Universidad de Chile (Чили), Sapienza University of Rome (Италия), Universidade Federal de Minas Gerais (Бразилия), Universidad Pontificia Bolivariana (Колумбия), Mahidol University (Тайланд); Sunway University (Малайзия), University College of Medical Sciences (Индия); University of Barcelona (Испания), Florence University (Италия), Научно-исследовательский институт вирусологии (Узбекистан).

На сегодняшний день получены важные результаты по изучению ОИ с поражениями ЦНС, посвященные вопросам диагностики, клинического

---

<sup>4</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведен на основании [www.uct.ac.za](http://www.uct.ac.za), [www.ucontinental.edu.pe](http://www.ucontinental.edu.pe), [www.binghamuni.edu.ng](http://www.binghamuni.edu.ng), [www.ufg.br](http://www.ufg.br), [www.ulb.ac.be](http://www.ulb.ac.be), [www.ub.bw](http://www.ub.bw), [www.uz.ac.zw](http://www.uz.ac.zw), [www.upe.br](http://www.upe.br), [www.fudan.edu.cn](http://www.fudan.edu.cn), [www.unsw.edu.au](http://www.unsw.edu.au) и др. источников.

течения, осложнений и тактики ведения больного. Доказано развитие почечной недостаточности и его осложнений в результате системного применения антиретровирусных препаратов University of California (США), выявлены нарушения белкового обмена в результате токсического действия противовирусных препаратов, которые диктуют необходимость замены схем лечения Sunway University (Малайзия); выявлено, что большинство недиагностированных ВИЧ-инфицированных пациентов лечатся в амбулаторных и стационарных условиях с вирусным гепатитом С и другими инфекционными заболеваниями University of British Columbia (Канада); показано снижение ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом, а также снижение заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией и необходимость профилактики ВИЧ среди них (University of Gondar (Эфиопия)); доказана эффективность применения АРВТ для снижения передачи ВИЧ и снижения смертности от ВИЧ University College London (Великобритания); доказана необходимость лечения заболеваний передающихся половым путем для профилактики передачи ВИЧ University of Washington (США); доказано, что эффективное использование АРВТ снижает распространенность ОИ и смертность в результате госпитализации Universidad Pontificia Bolivariana (Колумбия); доказано, что заражение ВИЧ-инфекцией повышают риск нарушения обменных процессов в организме, а также АРВТ приводит к обострению дислипидемии и осложнениям сердечно-сосудистых заболеваний Universidade Federal de Minas Gerais (Бразилия); выявление клинико-патогенетических особенностей, оптимизация диагностики и лечения оппортунистических инфекций с поражением ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией проводятся в НИИ Вирусологии (Узбекистан).

В мире проводится ряд исследований, посвященных клинико-патогенетическим особенностям, оптимизации диагностики и лечения ОИ с поражениями ЦНС по следующим приоритетным направлениям: серологические и молекулярно-генетические лабораторные исследования для диагностики ОИ с поражениями ЦНС; разработка алгоритмов диагностики и лечения цитомегаловирусной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией; обоснование экономической эффективности подходов к диагностике криптококкоза и поражений ЦНС при реактивации цитомегаловируса (ЦМВ); повышение эффективности лечения Ганцикловиром больных с ЦМВ-энцефалитом и реактивацией ЦМВ с двигательными и нейрокогнитивными нарушениями.

**Степень изученности проблемы.** В странах с высоким уровнем дохода внедрение АРВТ резко снизило случаи ОИ ЦНС [d'Arminio Monforte et al, 2004; Ik Lin Tan et al, 2016; Kiran T. Thakur et al, 2018]. Во многих странах изучена структура поражений ЦНС [А.Б.Перегудова и др., 2013; Fritzie Albarillo and Paul O'Keefe, 2016; А.С.Шеломов и др., 2016]. Изучены проблемы ЦМВ инфекции как одной из самых важных ОИ, вызывающих поражения ЦНС [Silva et al., 2010; Gianelle et al., 2016]. Определены факторы риска активации ЦМВИ: количество  $CD4 < 100$  кл/мкл требует регулярного обследования после начала АРВТ в течение 6 месяцев и более; рецидивирование, несмотря на иммунное

восстановление, взаимодействие между ВИЧ и ЦМВ [EL Fane M. et al., 2016; Freeman L. et al., 2016]. В литературе много работ посвящено методам диагностики реактивации ЦМВ инфекции [Wohl D. A. et al., 2009; Mayaphi N.Simmikiwe et al., 2014]. Поэтому раннее и своевременное выявление реактивации ЦМВ имеет первостепенное значение для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Заболеваемость криптококковой инфекцией остается высокой, особенно в странах Африки и Азии. Уровень смертности от криптококкового менингита составляет 35–65% среди ВИЧ-инфицированных африканских пациентов по сравнению с 14–26% среди ВИЧ-инфицированных пациентов, живущих в развитых странах [Lessells R.J. et al., 2011; McKenney J. et al., 2014, Rajasingham R. et al., 2017]. За последние три десятилетия пандемии ВИЧ были проведены обширные исследования по улучшению диагностики и лечения криптококкового менингита, что привело к пересмотру международных руководств [Jarvis J.N. et al., 2010; Meya D., 2015; Williamson P.R. et al., 2016].

В Узбекистане проведен ряд научных исследований и лечению больных ВИЧ-инфекцией [Мусабаев Э.И., 2015, 2016; Худайкулова Г.К., 2017]. Оптимизированы клинические и патогенетические аспекты эффективности антиретровирусной терапии [Байжанов А.К., 2017], но не проводились работы по изучению клинко-патогенетических особенностей, оптимизации диагностики и лечения ОИ с поражением ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией.

По данным отечественной литературы известно, что в нашей республике проблема оппортунистических инфекций с поражением ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией не изучена. Отсутствуют сведения об этиологической структуре поражений ЦНС, распространенности криптококкоза, реактивации ЦМВИ у больных с ВИЧ-инфекцией. Мало опубликованных работ по лабораторной диагностике ОИ с поражением ЦНС. Все это диктует необходимость проведения исследований по оптимизации диагностики и лечения ОИ с поражением ЦНС.

**Связь работы с государственными программами или планами научно-исследовательских работ.** Работа выполнена на базе НИИ Вирусологии МЗ РУз, по проекту АДСС 15.20.3. «Разработка системы мероприятий по выявлению причин неэффективности антиретровирусной терапии и оптимизации диагностики и лечения нейроинфекций у больных ВИЧ-инфекцией» (2015-2017 годы).

**Цель исследования** оптимизировать раннюю диагностику и лечение оппортунистических заболеваний с поражением центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией.

**Задачи исследования:**

изучить этиологическую структуру поражений ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных.

изучить клинко-лабораторные особенности ЦМВ-энцефалита, криптококкового менингоэнцефалита и выявить дифференциально-диагностические критерии и кандидатные маркеры этих инфекций;

изучить частоту встречаемости нейрокогнитивных и двигательных нарушений у больных с реактивацией ЦМВИ, у больных с криптококковой инфекцией и у больных без ЦМВИ и криптококкоза;

оценить информативность серологических и генно-молекулярных методов исследования при диагностике реактивации ЦМВИ и криптококка у ВИЧ-инфицированных больных;

разработать алгоритм лабораторной диагностики на основании серологических и молекулярно-генетических исследований оппортунистических заболеваний с поражением центральной нервной системы (ЦМВ, криптококкоз) у больных ВИЧ-инфекцией; алгоритм диагностики и лечения ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных больных;

оценить экономическую эффективность и обосновать подходы к диагностике поражений ЦНС при ЦМВ и криптококкозе у ВИЧ-инфицированных пациентов и лиц с реактивацией ЦМВ;

изучить эффективность альтернативной терапии Ганцикловиром с позиции реактивации ЦМВ-инфекции у больных с нейрокогнитивными и двигательными нарушениями, а также у больных с ЦМВ-энцефалитом.

**Объектом исследования** явились 199 больных с ВИЧ инфекцией, состоящих на диспансерном учете в Республиканском Центре по борьбе со СПИДом в течение 2012-2019 годов.

**Предметом исследования** явились кровь и спинномозговая жидкость у наблюдаемых больных.

**Методы исследования.** Для выполнения исследования были использованы: общеклинические, биохимические, серологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

установлена частота встречаемости цитомегаловирусного, криптококкового, токсоплазменного и герпетического поражений ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов;

определена диагностическая ценность серологических и молекулярно-генетических методов исследования для диагностики реактивации ЦМВ инфекции и криптококковой инфекции;

определены факторы риска развития ЦМВ-энцефалита у больных с реактивацией ЦМВ;

определены частота встречаемости и клинические проявления криптококковой инфекции и с коинфекцией ЦМВ у ВИЧ-инфицированных больных;

выявлены дифференциально-диагностические особенности ЦМВИ и криптококковой инфекции;

выявлены клинико-лабораторные проявления ЦМВ-энцефалита, криптококкового менингоэнцефалита и ВИЧ-энцефалопатии;

разработан диагностический алгоритм диагностики энцефалитов и реактивации ЦМВИ

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:

определены клинико-лабораторные проявления реактивации ЦМВИ и

факторы риска развития ЦМВ-энцефалита;

доказана информативность молекулярно-генетических методов исследования при диагностике реактивации ЦМВ у ВИЧ-инфицированных больных;

определены клинико-лабораторные проявления криптококковой инфекции и коинфекции с ЦМВ у ВИЧ-инфицированных лиц;

разработан алгоритм диагностики и лечения поражений ЦНС и реактивации ЦМВИ;

доказана эффективность применения Ганцикловира в монотерапии у больных с реактивацией ЦМВ и у больных с ЦМВ-энцефалитом.

**Достоверность результатов исследования.** В работе применены современные методы исследования в диагностике оппортунистических инфекций с поражением ЦНС с адекватными теоретическими и методологическими подходами. Изученные клинические и лабораторные данные подтверждаются достаточным количеством обследованных больных, обработаны современными статистическими программами. Полученные результаты и выводы подтверждены уполномоченными организациями.

**Научная и практическая значимость результатов исследования** в том, что впервые была определена этиологическая структура поражений ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией с нейрокогнитивными и двигательными нарушениями в эру АРВТ. Изучены частота встречаемости в зависимости от CD4 и диагностическая информативность (ценность) серологических, молекулярно-генетических методов (количественных и качественных) для диагностики реактивации ЦМВИ. Определены предикторы развития ЦМВ-энцефалита.

Изучена эффективность орфанного препарата Ганцикловир в монотерапии в лечение больных ЦМВИ. Определена частота встречаемости криптококковой инфекции у больных с неврологической симптоматикой, изучены клинические проявления и разработаны дифференциально-диагностические критерии.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов по научному обоснованию клинико-патогенетических аспектов и оптимизации диагностики и лечения оппортунистических инфекций с поражениями ЦНС у пациентов с ВИЧ:

утверждены методические рекомендации «Алгоритм диагностики и лечения оппортунистических инфекций центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции» (заключение № 8н-з/142 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 05 ноября 2020 года). Данные рекомендации способствуют улучшению диагностики, применению этиотропной терапии и снижению частоты летальных исходов при поражениях ЦНС;

утверждены методические рекомендации «Алгоритм диагностики и лечения цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных больных» (заключение № 8н-з/142 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 05 ноября 2020 года). Данные рекомендации способствуют улучшению диагностики, применению этиотропной терапии и снижению частоты летальных исходов при реактивации ЦМВ;



результаты исследований, направленные на оптимизацию диагностики и лечения оппортунистических инфекций с поражением ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией внедрены в здравоохранение, в частности, в практику клиники Республиканского центра по борьбе со СПИДом и в практику Андижанской областной инфекционной больницы (заключение № 8н-з/142 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 05 ноября 2020 года). Внедрение полученных результатов позволило оптимизировать раннюю диагностику и лечение за счет анализа клинико-патогенетических особенностей ОИ, сопровождающихся поражением ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией.

**Апробация результатов исследований.** Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научных конференциях, в частности на 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследований.** По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 12 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 10 – в республиканских и 2 – в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 180 страниц.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** диссертации обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, описаны цель и задачи, объект и предмет исследования, указаны соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние и проблемы оппортунистических инфекций ЦНС у больных с ВИЧ-инфекцией»** проанализированы современные данные об этиологии поражений ЦНС при ВИЧ инфекции; распространенности, клиническом течении, диагностике и дифференциальной диагностике, лечении больных с ЦМВ и криптококковой инфекцией с поражением ЦНС. Обоснована актуальность выбранной работы и необходимость изучения данной патологии в нашем регионе.

Во второй главе диссертации **«Характеристика обследованных больных и методы исследования»** дается описание исследований, проведенных 199 больным ВИЧ-инфекцией с нейрокогнитивными нарушениями. В исследовании использованы методы рекомендованные ВОЗ. Кровь, взятая у больных, исследована с помощью серологических и молекулярно-генетических методов диагностики. Спинномозговая жидкость (СМЖ) исследована методом полимеразно-цепной реакции. Виды проведенных исследований представлены в табл.1.

Таблица 1

## Виды проведенных исследований

Вид исследования	Биоматериал	Количество образцов
ПЦР РНК ВИЧ	СМЖ	45
ПЦР РНК ВИЧ	кровь	121
CD4	кровь	186
ПЦР ДНК ЦМВ качественное определение	кровь	196
ПЦР ДНК ЦМВ количественное определение	Лейкоциты крови	85
ПЦР ДНК ЦМВ качественное определение	СМЖ	58
ПЦР ДНК ВПГ ½ типа качественное определение	СМЖ	54
ПЦР ДНК Cryptococcus neoformans	СМЖ	56
ПЦР ДНК Cryptococcus neoformans	кровь	65
ПЦР ДНК Toxoplasma gondii	СМЖ	45
Экспресс-тест LFA	кровь	54
ИФА ЦМВ IgM	кровь	132
ИФА ЦМВ IgG	кровь	132
ИФА Toxoplasma gondii	кровь	212

Диагноз «ВИЧ-инфекция» верифицирован в лабораторном комплексе Республиканского центра по борьбе со СПИДом. На фоне лечения у ВИЧ-позитивных больных вирусная нагрузка определена с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР), определение количества CD4-клеток (Т-лимфоцитов) проводилось методом проточной цитофлуометрии. Лабораторные исследования проводились в Референс-лаборатории МЗ РУз. ПЦР диагностика проводилась на автоматическом анализаторе RotorGeneQ с использованием наборов реагентов «АмплиСенс®».

Для определения клинических стадий ВИЧ-инфекции у больных за основу взяты клинические протоколы по приказу №277 Министерства здравоохранения от 2018 г.

Для определения тяжести состояния больных классифицировали по шкале Memorial-Sloan-Kettering (MSK). Также всем больным проводилось психометрическое тестирование для выявления нейрокогнитивных расстройств (НКР) по модифицированной международной шкале ВИЧ-деменции, основанной на проверке сохранности памяти, психомоторной скорости и способности конструирования.

Статистический анализ базы данных был выполнен с использованием программного обеспечения SPSS (v20, IBM, Chicago, IL, USA). Описательные

статистические данные для изучаемых переменных представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение для нормально распределенных непрерывных переменных, медиана с межквартильным диапазоном для не нормально распределенных непрерывных переменных, и частота с процентным соотношением для категориальных переменных. Переменные сравнивались с помощью t-теста Стьюдента для нормально распределенных непрерывных данных (для сравнения 2х переменных), и тестом Chi-квадрат для категориальных данных. Различия между группами были определены с помощью одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим специальными тестами LSD/Turkey/Dunnett C для сравнения парных комбинаций между группами (3 группы и выше). Бинарная логическая регрессия была выполнена, чтобы обнаружить причинно-следственную связь. Dots и Box plot графики использовались для визуализации значений, рассчитанных по установленным уравнениям в программном обеспечении SPSS, чтоб показать распределение данных переменных на основе сводка из пяти чисел, включающая минимальное значение, 25%, медиану (50%), 75% и самое высокое значение переменной, также указывались outliers (значения, не попадающие в 95% доверительный интервал).

В третьей главе диссертации «**Менингоэнцефалиты у больных ВИЧ-инфекцией**» описаны частота встречаемости ОИ ЦНС, клинические проявления, лабораторные данные, результаты инструментальных исследований больных с цитомегаловирусной и криптококковой менингоэнцефалитами. При изучении распространенности ОИ ЦНС выявлено, что в эру АРВТ в Республике Узбекистан поражения ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных с нейрокогнитивными и двигательными расстройствами обусловлены преимущественно ВИЧ-энцефалопатией (49,2%), а среди поражений ЦНС оппортунистическими инфекциями преобладающими являются криптококковый менингоэнцефалит (43,5%) и цитомегаловирусный менингоэнцефалит (40,9%), ВПГ 1/2 типа и токсоплазмоз головного мозга встречались реже. Обоснованно, что тяжесть нейрокогнитивных и моторных расстройств по MSK шкале и Международной шкале ВИЧ-деменции между цитомегаловирусным энцефалитом (ЦМВЭ), криптококковым менингоэнцефалите (КМЭ) и ВИЧ-энцефалопатии (ВИЧЭ) не являются достоверными и тяжелые больные одинаково часто встречаются при менингоэнцефалитах различной этиологии.

Из клинических симптомов и состояний статистически достоверно различались между группами наличие менингеальных симптомов ( $p < 0,05$ ), рвоты ( $p < 0,01$ ) и ретинита ( $p < 0,01$ ). При проведении всем больным качественное определение ЦМВ в крови методом ПЦР оказалось, что у больных с КМЭ ДНК ЦМВ был положительным у 61,5% больных, а при ВИЧЭ – у 40,7% больных.

При изучении количественных показателей не обнаружено статистической достоверности между группами по CD4 ( $p > 0,05$ ), ВН ВИЧ в крови ( $p > 0,05$ ) и ВН ВИЧ в СМЖ ( $p > 0,05$ ). Показатели общего анализа крови не были также достоверными ( $p > 0,05$ ). Из показателей СМЖ количество клеток имело статистическую достоверность между группами ( $p = 0,014$ ).

В четвертой главе диссертации «Цитомегаловирусная инфекция у ВИЧ-инфицированных больных» для изучения клинических проявлений реактивации ЦМВИ нами была отобрана группа из 80 больных. Мужчин было 42 (52,5%), женщин 38 (47,5%). При изучении тяжести поражений ЦНС выявлено, что все больные имеют ту или иную степень нейрокогнитивных расстройств. Тяжелую и конечную стадию по шкале MSK имели 48 (60%) больных, у 32 (40%) больных нейрокогнитивные нарушения не были тяжелыми. Из них 25 больным проведена спинномозговая пункция. ЦМВ в СМЖ выявлен у 14 (56%) больных, которым установлен диагноз ЦМВ-энцефалит. Также выявлены больные с поражением органов-мишеней: ретинит в 30,8%, в том числе сочетанное с энцефалитом 17,5%.

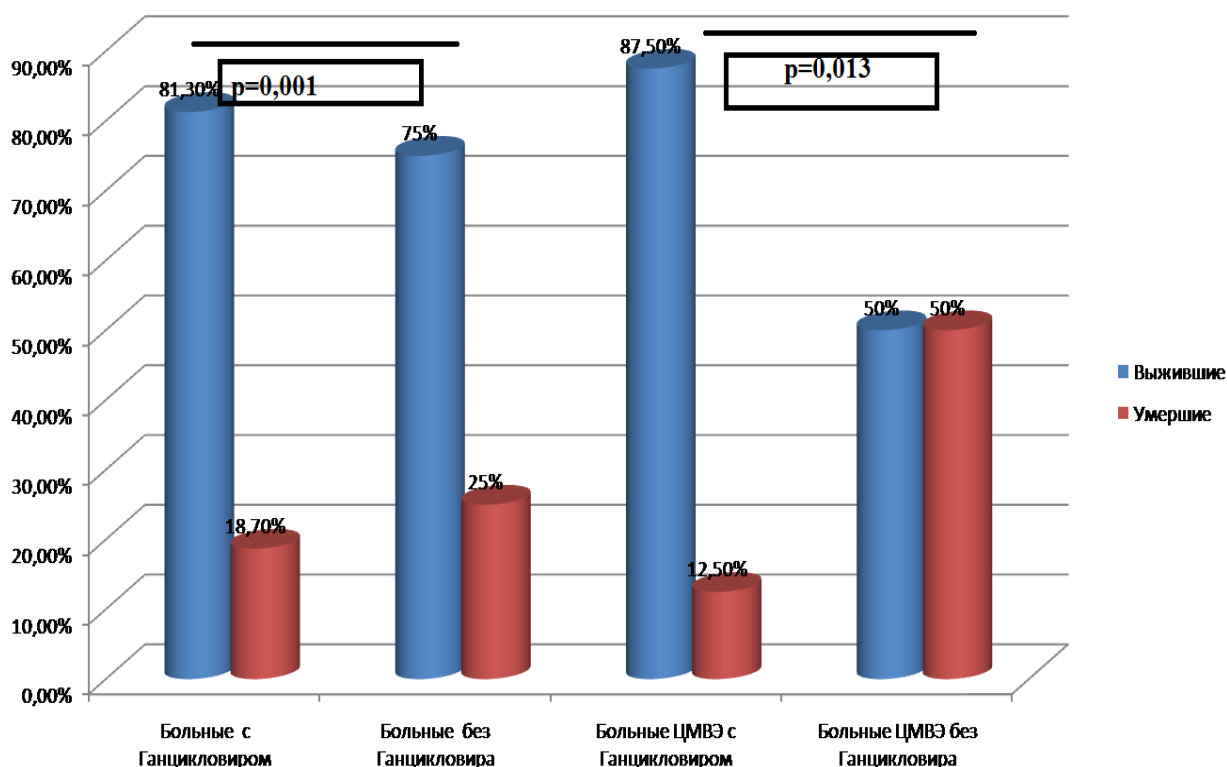
Перед нами была поставлена гипотеза, что ЦМВ приводит к анемии у больных ВИЧ-инфекцией. Для подтверждения данной гипотезы нами было проведено сравнительное изучение гемоглобина у 99 больных без реактивации ЦМВ и без криптококкоза (I группа) и у 77 больных с реактивацией ЦМВ (II группа). В первой группе больных показатели гемоглобина составили  $98,8 \pm 1,9$  г/л (95% ДИ 95,1-102,5), во второй группе больных с реактивацией ЦМВ показатель гемоглобина составил  $93,9 \pm 2,3$  г/л (95% ДИ 89,3-98,6). Между I и II группой статистически достоверной разницы показателей гемоглобина не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Таким образом, проведенные нами исследования опровергли гипотезу развития анемии у больных ВИЧ-инфекцией в результате реактивации ЦМВ.

С целью сравнения информативности методов диагностики реактивации ЦМВИ больным проводили 3 метода исследования: ИФА с определением IgM и IgG к ЦМВ, качественное и количественное определение ДНК ЦМВ методом ПЦР. Специфичность ИФА-теста составила 77,1%, а чувствительность – 53%. С целью установления формы реактивации: латентной или активной репликации нами была изучена вирусная нагрузка ЦМВ (ВН ЦМВ) у 85 больных с CD4 менее 330 клеток/мкл. Количественное ПЦР ДНК ЦМВ выявило, что половина больных (52,4%) с CD4 < 50 имели реактивацию ЦМВ и 28,6% имели ВН ЦМВ более 1000 копий/мл, которая предусматривает антицитомегаловирусную терапию.

Перед нами была поставлена задача выявить причинно-следственную связь между CD4, ВН ВИЧ и ВН ЦМВ. Выявлено, что с увеличением ВН ВИЧ в крови увеличивается ВН ЦМВ в крови - ВН ЦМВ в крови на 26,9% зависит от ВН ВИЧ в крови ( $r=0,519$ ,  $p < 0,001$ ). С увеличением ВН ЦМВ уменьшается количество CD4 клеток - ВН ЦМВ на 18,0% зависит от показателя CD4 ( $r=0,424$ ,  $p < 0,001$ ). При ЦМВ инфекции вирусная репликация достоверно больше при показателях CD4 клеток менее 50 кл/мкл, а при ВИЧ – при показателях CD4 менее 100 кл/мкл ( $p < 0,001$ ).

Для выявления предикторов энцефалита у ВИЧ-инфицированных больных была проведена логистическая регрессия методом Wald: с увеличением ВН ЦМВ в крови на 1  $\log_{10}$  частота развития ЦМВ-энцефалита увеличивается в 10,7 раз ( $p=0,001$ ), а при наличии ретинита риск развития ЦМВ-энцефалита в 12,5 раз выше ( $p=0,0001$ ).

Лечение монотерапии Ганцикловиром из-за недоступности Фоскарнета было предложено больным с нейрокогнитивными и двигательными нарушениями с реактивацией ЦМВ и большим ЦМВ-энцефалитом.



**Рис. 1. Эффективность лечения больных с реактивацией ЦМВ и ЦМВ-энцефалитом**

Лечение больных с реактивацией ЦМВ и ВН более 1000 копий/мкл монотерапией Ганцикловира увеличивал выживаемость больных в 1,1 раз ( $p < 0,001$ ). Лечение ЦМВ-энцефалита монотерапией Ганцикловира увеличивал выживаемость в 1,3 раза ( $p = 0,013$ ) (рис.1.).

В результате проведенных исследований нами создан алгоритм диагностики и лечения реактивации ЦМВ инфекции у ВИЧ-инфицированных больных.

В пятой главе «**Криптококковая инфекция у ВИЧ-инфицированных больных**» для диагностики криптококковой инфекции у больных IV стадии ВИЧ с нейрокогнитивными и двигательными нарушениями было проведено тестирование крови 65 больных методом ПЦР и латекс-агглютинацией на криптококковый антиген. Положительные результаты были получены у 16 (24,6%) больных. В 43,7% криптококковый менингит явился первым клиническим проявлением ВИЧ.

При поступлении состояние больных как тяжелое и крайне тяжелое было выявлено у 12 (75%) больных, которые соответствовали стадиям 3 и 4 по шкале MSK. При осмотре выявлен синдром истощения у всех больных (100%), у 5 (31,2%) выявлена диарея, лихорадка более 1 мес имела место у 11 (68,7%) больных, ЛАП - у 4 (25%). Из оппортунистических инфекций выявлены:

пневмоцистная пневмония у 1 (6,2%), орофарингеальный кандидоз – 7 (43,7%). Ведущими симптомами явились симптомы поражения оболочек головного мозга составляя 87,5% и потеря массы тела у всех наблюдаемых больных – 100%. При анализе лабораторных данных значения CD4 составили  $64,9 \pm 14,8$  (95% ДИ 31,9-97,9) клеток/мкл. ВН ВИЧ в крови составила  $5,6 \pm 0,3 \log_{10}$  (95% ДИ 5,0-6,2), а ВН ВИЧ в СМЖ -  $5,2 \pm 0,3 \log_{10}$  (95% ДИ 4,5-6,0), то есть ВН ВИЧ в СМЖ на  $0,4 \log_{10}$  была меньше, чем в крови. Клинические проявления не имели статистическую достоверность между группами. При коинфекции ЦМВ показатели гемоглобина ниже, СОЭ выше по сравнению с криптококковой инфекцией без ЦМВ ( $p < 0,05$ ).

Тринадцать больным было проведено ПЦР ДНК ЦМВ в крови и у 8 (61,5%) больных в крови обнаружена ЦМВ в стадии реактивации. Для тестирования гипотезы о том, что реактивация ЦМВИ приводит к развитию КМЭ, 51 больному провели параллельное определение ДНК ЦМВ в крови и ДНК криптококка в СМЖ. Наличие ДНК ЦМВ в крови не влияет на вероятность развития криптококкового менингита ( $p = 0,542$ ). В клинике заболевания преобладали явления поражения ЦНС в виде общемозговой симптоматики в группе с криптококковой инфекцией, поражения со стороны внутренних органов преобладали в группе с коинфекцией ЦМВ.

В сравнительном плане для оценки информативности экспресс-метода LFA мы 54 протестированных образца сывороток крови больных ВИЧ-инфекцией методом ПЦР подвергли выявлению антигена *Cryptococcus neoformans* экспресс-методом LFA. Выявлено, что метод LFA имеет высокую чувствительность (100%) и специфичность (90%).

В шестой главе «**Сравнительная характеристика оппортунистических инфекций**» для разработки дифференциально-диагностических критериев ОИ мы обследовали 103 больных с нейрокогнитивными и двигательными нарушениями без ОИ, которым был поставлен диагноз ВИЧ-энцефалопатия. Мужчин было 42 (52,5%), женщин 38 (47,5%). Средний возраст больных составил  $38,6 \pm 0,98$  (ДИ 95% 36,65-40,56) лет.

Как и при ОИ у больных наблюдалось тяжелое состояние - у 18 (17,5%) больных, у 47 (45,6%) расценивалось как крайне-тяжелое. Для изучения влияния ВН ВИЧ на развитие тяжелых когнитивных и моторных поражений (3-4 стадий MSK) была проведена корреляция. В результате выявлено, что с увеличением ВН ВИЧ в крови не нарастает степень тяжести состояния по шкале MSK ( $r = 0,026$ ,  $p = 0,779$ ), а также нарастание ВН ВИЧ в крови не влияет на результаты тестов по шкале ВИЧ-деменции ( $r = 0,140$ ,  $p = 0,126$ ).

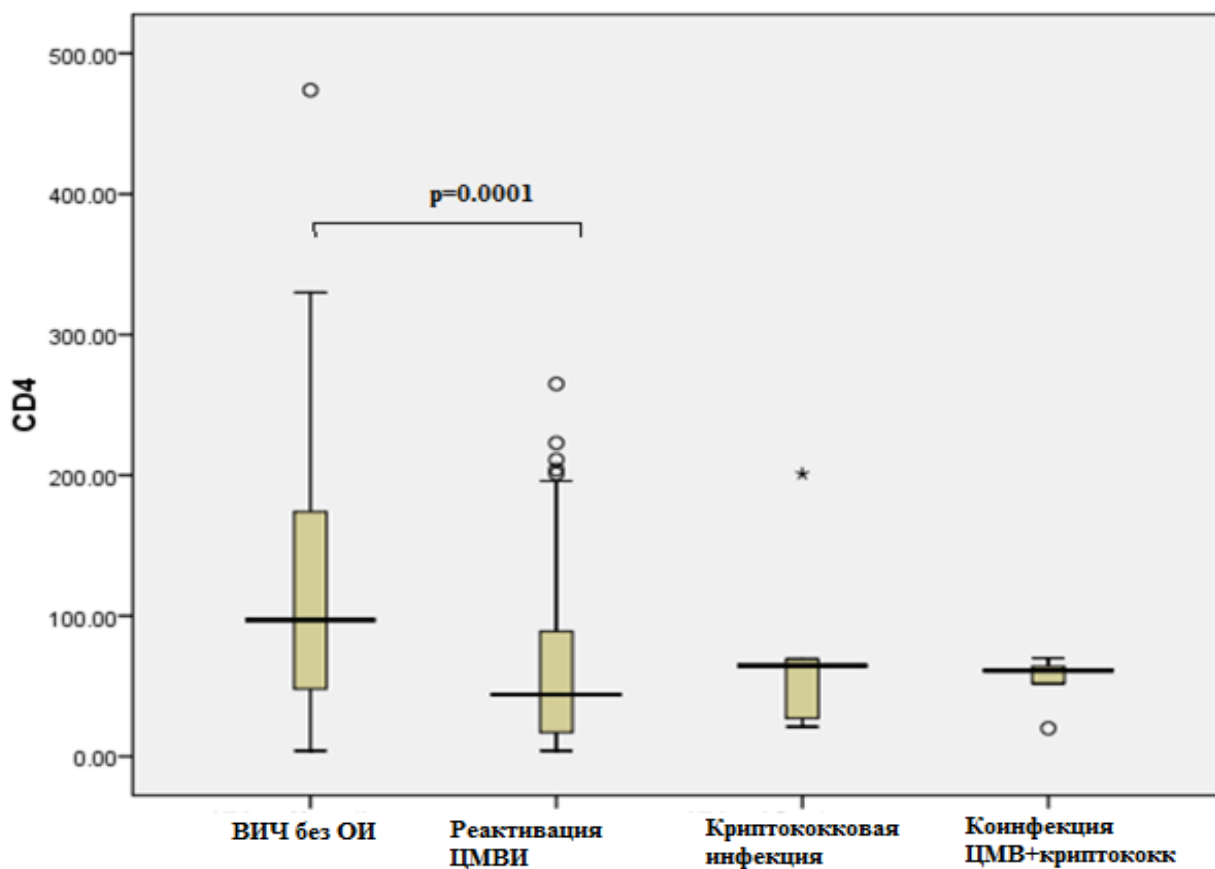
В нашей работе изучив жалобы, тяжесть нейрокогнитивных расстройств, клиническое течение и лабораторные исследования инфекций поражающих ЦНС поставили цель изучить показатели в сравнительном аспекте в 4 группах, сформированные в зависимости от этиологического фактора: I гр. – больные с ВИЧ без ЦМВ и без криптококка (103 больных); II гр. – больные с ВИЧ + ЦМВ без криптококка (80 больных); III гр. – больные с ВИЧ + криптококк без ЦМВ (8 больных); IV гр. – больные с ВИЧ + ЦМВ + криптококк (8 больных).

Суммарный мультивариантный анализ показал статистически значимое

превалирование мужчин в группе ВИЧ+Криптококк и ВИЧ+ЦМВ+Криптококк ( $p=0,032$ ). Тяжелые когнитивные и моторные нарушения по шкале MSK у больных одинаково часто наблюдались у больных с ОИ и без ОИ. Тестирование по международной шкале ВИЧ-деменции выявило, что оппортунистические инфекции усугубляют развитие нейрокогнитивных и двигательных расстройств ( $p<0,009$ ).

Из клинических симптомов признаки поражения оболочек мозга, такие как менингеальные симптомы, тошнота, рвота, высокий гемоглобин характерны для больных с криптококковой инфекцией. Ретинит, диарея, низкие показатели гемоглобина и высокие показатели СОЭ характерны для больных с ЦМВИ. Длительная лихорадка и потеря веса более 10% характерны для обеих оппортунистических инфекций.

Средние значения показателей CD4 были статистически достоверно выше в группе больных без ОИ (I гр) по сравнению с группой с реактивацией ЦМВИ (II гр.):  $63,21 \pm 12,58$  (95% ДИ 38,39-88,04),  $p=0,0001$  (рис.2). Это указывает на то, что для реактивации ЦМВ-инфекции у больных ВИЧ требуется глубокая иммуносупрессия ( $CD4 62,7 \pm 7,1$ ) по сравнению с криптококковой инфекцией ( $CD4 74,5 \pm 26,7$ ). При криптококкозе с коинфекцией ЦМВ иммуносупрессия еще более выражена, но малая выборка не позволила выявить достоверность.

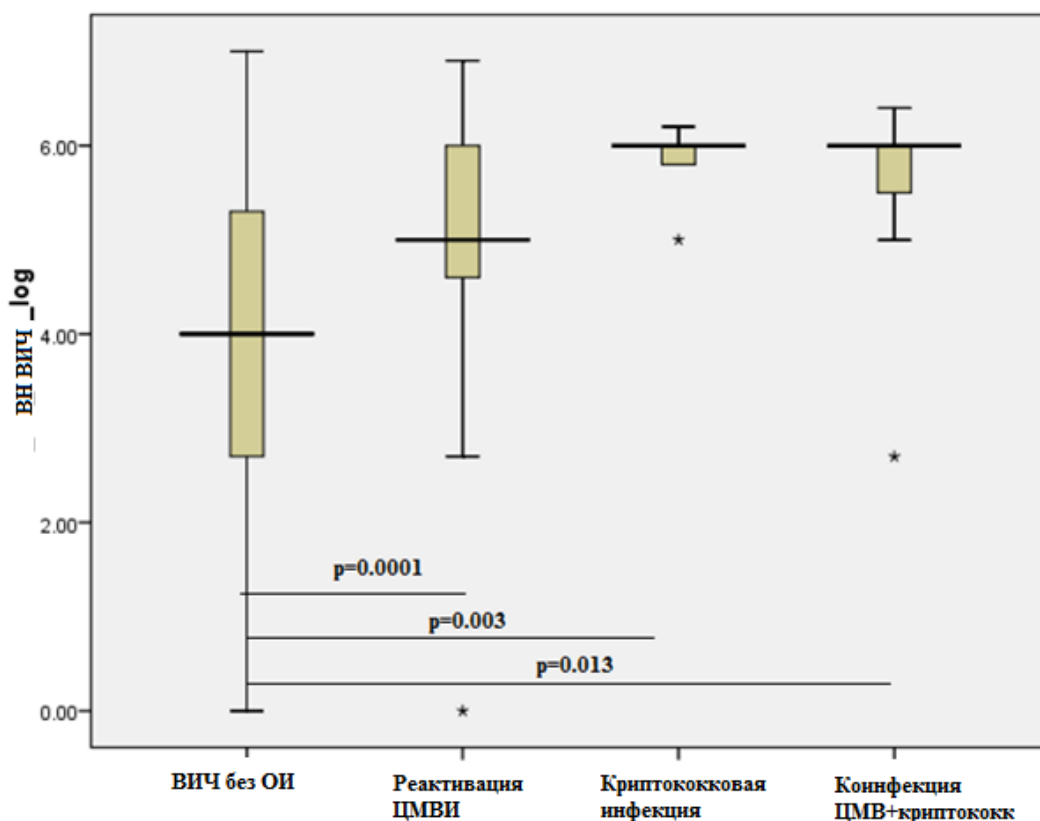


**Рис.2.График распределения CD4 количественного показателя между группами**

Выявлено, что средние значения ВН ВИЧ в крови у больных без ОИ (I гр)

были статистически значимо ниже на  $-1.04 \pm 0,27 \log_{10}$ , чем у больных с ЦМВИ ( $p=0.0001$ ), и на  $-1,81 \pm 0,60 \log_{10}$  ниже, чем у больных криптококковой инфекцией ( $p=0.003$ ), и на  $-1,42 \pm 0,56 \log_{10}$  ниже, чем группа с коинфекцией ЦМВ+криптококк ( $p=0,013$ ). Между группами с оппортунистическими инфекциями достоверно значимых различий обнаружено не было (рис. 3).

При изучении показателей крови, проведенный анализ между этиологическими группами показал разницу по показателям гемоглобина ( $p<0,0001$ ) и СОЭ ( $p<0,0001$ ). У больных с криптококковой инфекцией гемоглобин на  $18,7 \pm 7,4$  г/л был выше чем у больных без ОИ ( $p=0,012$ ), на  $23,6 \pm 7,5$  г/л выше чем у больных с реактивацией ЦМВ ( $p=0,002$ ); и на  $22,7 \pm 9,8$  г/л выше у больных с коинфекцией криптококк+ЦМВ ( $p=0,022$ ). Достоверной разницы между группами с реактивацией ЦМВ (III гр и IV гр) и без ОИ не выявлено.



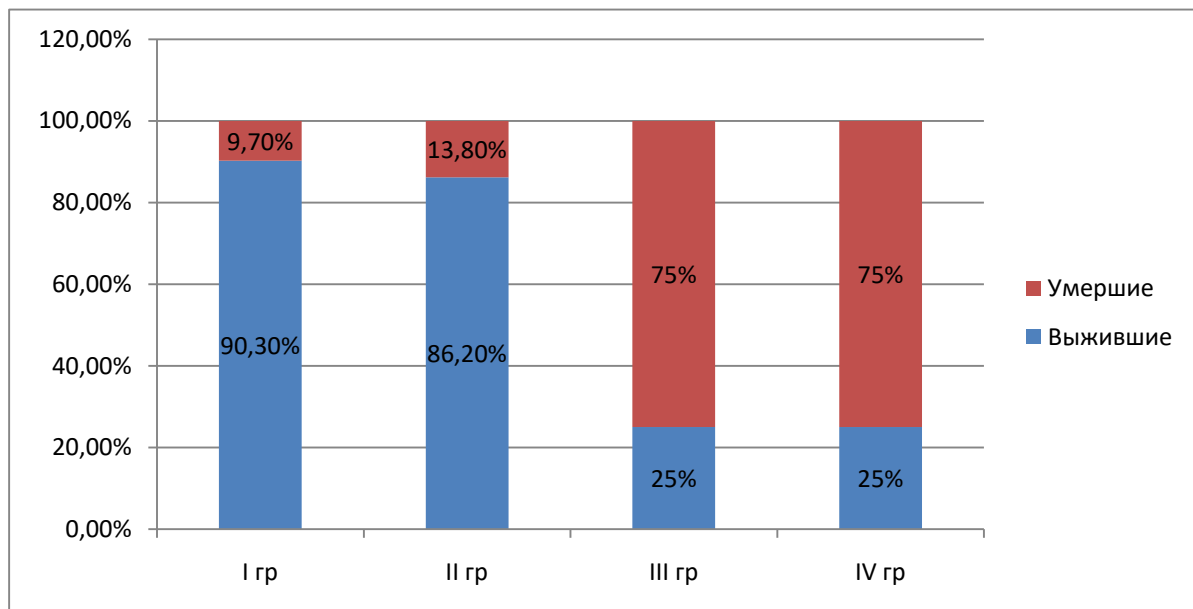
**Рис. 3. Показатель ВН ВИЧ\_log<sub>10</sub> у больных**

Далее мы изучили влияние этиологического фактора на смертность. Распределение смертельных случаев представлено в графике (рис 4).

В I группе больных смертность наблюдалась в 10 случаях (9,7%). Во II группе смертельный исход был у 11 человек (13,8%). В III и IV группах смертельный исход был зарегистрирован у 6/8 (75%) больных в каждой группе. Разница показателя смертности между III группой и I группой больных была  $0,653 \pm 0,13$ ; (ДИ 95% 0,4-0,9);  $p<0,001$ . Между II группой и III группой разница средних значений была  $0,612 \pm 0,131$ , (ДИ95% 0,35-0,87);  $p<0,001$ . Так как количество больных и показатель смертности в III и IV группах были



сопоставимы, парная статистическая разница между другими этиологическими группами была сопоставима с III группой. Это свидетельствует о том, что криптококковая инфекция значительно повышает шансы смертельных исходов у ВИЧ инфицированных лиц. Между группой больных без оппортунистических инфекций и группой больных с реактивацией ЦМВ не было выявлено статистически достоверной разницы в смертности.



**Рис.4. Показатели летальности в этиологических группах**

В нашей работе мы изучили гипотезу влияния цитомегаловируса и криптококка на соотношение ВН ВИЧ в СМЖ и в крови. Наличие дискордантности определялась если ВН ВИЧ в СМЖ была на  $0,5 \log_{10}$  выше чем в сыворотке крови. Если в крови ВН ВИЧ была ниже определяемого уровня, а в СМЖ выявлялась вирусная нагрузка, то эти больные определялись как «escape» – пациенты. Во всех трех этиологических группах независимо от наличия патогена преобладала репликация ВИЧ в крови, по сравнению с репликацией в ЦНС. При изучении явления дискордантности обнаружено, что у 13 (48,2%) больных без ОИ в крови превалировала репликация ВИЧ в ЦНС и у 12 (44,4%) в крови. В группе больных с ЦМВ-энцефалитом в 75% случаев ВН ВИЧ в крови была выше чем ВН ВИЧ в СМЖ, при криптококковом менингоэнцефалите была выше в 60% случаях. Но не выявлена статистическая достоверность между изучаемыми группами ( $p > 0,05$ ).

В седьмой главе «**Экономическая эффективность диагностики и лечения оппортунистических инфекций**» мы провели расчёт экономического эффекта от снижения стоимости лечения реактивации ЦМВ и сокращения сроков пребывания больного в стационаре. Расчёт производился по формуле:

$$Э_{\text{эп}} = [(M_1 - M_2) + (C_1 - C_2) \times (B + E) \times 0,6] \times H - 0,15 \times K$$

Выявлено, что при внедрении количественного определения ДНК ЦМВ по сравнению с ИФА методом для решения о начале терапии Ганцикловиром экономическая выгода составила 5 112 166 220.00 сум.

Также рассчитана экономическая эффективность применения экспресс-метода для диагностики криптококкового менингоэнцефалита по сравнению с

ПЦР-диагностикой методом анализа минимизации стоимости (затрат), который используется для сопоставления медицинских технологий с одинаковой медицинской и социальной эффективностью. Стоимость/эффективность составила 75 000 сум за один выявленный случай криптококкового менингоэнцефалита. Таким образом, применение серологического экспресс-теста бокового поточного анализа LFA позволяет сэкономить 75 000 сум по сравнению с молекулярным методом диагностики. Кроме того, получение результата при серологическом экспресс-тесте составляет 15-30 секунд, при ПЦР-диагностике – 6-24 часа. Также возможность использования LFA в клиничко-биохимической лаборатории в условиях отсутствия специально оборудованной лаборатории делает его особо эффективным в диагностике криптококкового менингоэнцефалита.

Результаты наших исследований показали, что менингиты и менингоэнцефалиты вирусной и грибковой этиологии при тяжелом иммунодефиците имеют сходную клиническую картину. Дифференциальная диагностика по клиническим проявлениям без лабораторных исследований практически невозможна. В данной работе мы попытались рассчитать экономическую выгоду АРВТ терапии при поражениях ЦНС. По результатам наших исследований при криптококковом менингите (22,2%) случаев АРВТ следует отложить на период 42 дня, при ЦМВ-энцефалите (20%) на 14 дней, токсоплазмозе головного мозга на 21 день во избежание летального исхода. Данные по экономической выгоде АРВТ приведены в табл. 2.

**Таблица 2**

**Экономическая выгода АРВТ в зависимости от оппортунистических инфекций ЦНС и схемы лечения**

Схемы АРВТ	Средняя стоимость схем (уп. в сум)	Стоимость 1 дня лечения (сум)	Криптококковый менингит (42 дня) (сум)	ЦМВ-энцефалит (14 дней) (сум)	Токсоплазмоз головного мозга (21 день) (сум)
I линия	57 181,2	1 906	80 052	26 684	40 026
II линия	192 991	6 433	270 186	90 062	135 093
III линия	310 576,4	10 352	434 784	144 928	217 392

Таким образом, в рамках данной работы у больных с поражениями центральной нервной системы была проведена этиологическая расшифровка. В эпоху АРВТ, которая внедрена в нашей стране более 13 лет, в половине случаев поражения ЦНС обусловлены оппортунистическими инфекциями, которая диктует необходимость ранней этиологической расшифровки, лечения с последующим назначением АРВТ. В 49,2% случаев причиной когнитивных и моторных нарушений явилась ВИЧ-энцефалопатия, JC-вирус, который вызывает прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию и

лимфома головного мозга. При этих состояниях необходимо ранее назначение АРВТ. Своевременная диагностика поражений ЦНС, позволит не только выбрать правильную тактику терапии, но и сэкономить расходы на АРВ терапию от 26 684 сум до 434 784 сум на одного больного.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации на тему: «**Клинико-патогенетические особенности, оптимизация диагностики и лечения оппортунистических заболеваний с поражением центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией**» сделаны следующие выводы:

1. В Республике Узбекистан в эру АРВ терапии поражения ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных с нейрокогнитивными и двигательными расстройствами обусловлены преимущественно ВИЧ-энцефалопатией (49,2%), а среди поражений ЦНС оппортунистическими инфекциями преобладающими являются криптококковый менингоэнцефалит (43,5%) и цитомегаловирусный менингоэнцефалит (40,9%).

2. Криптококковый менингоэнцефалит преимущественно встречается у лиц мужского пола (75-100%), сопровождается симптомами поражения оболочек мозга – менингеальные симптомы, тошнота, рвота, и составляет до 24,6% всех менингоэнцефалитов, встречающихся у ВИЧ инфицированных больных. Для развития ЦМВ-энцефалита демографические критерии не значимы, заболевание протекает преимущественно с длительной лихорадкой, диареей, низкими показателями гемоглобина и высокими значениями СОЭ и встречается в 20% среди поражений ЦНС у ВИЧ. Предикторами ЦМВ-энцефалита является высокая вирусная нагрузка ЦМВ (с увеличением на  $\log_{10}$  риск развития увеличивается в 10,7 раз ( $p=0,001$ ), а наличие ретинита увеличивает в 12,5 раз ( $p=0,0001$ ). Значения CD4 менее 100 клеток у 52,4% больных приводит к реактивации ЦМВ инфекции.

3. У больных с оппортунистическими инфекциями частота нейрокогнитивных и двигательных расстройств варьировало по шкале Memorial-Sloan-Kettering от 12,5% до 62,5% в зависимости от стадии болезни; при нарастании стадии значительно увеличивалась частота расстройств. Нейрокогнитивные и двигательные нарушения у больных с ЦМВ и криптококковой инфекцией не имеет значимых различий ( $p=0,1$ ). Выявлена связь между оппортунистическими инфекциями и развитием нейрокогнитивных расстройств по шкале ВИЧ-деменции: у больных с ЦМВ и криптококковой инфекцией показатели теста были достоверно ниже, чем у больных без ОИ ( $p<0,009$ ).

4. Иммуноферментный анализ при диагностике реактивации ЦМВИ имеет недостаточную специфичность (77,1%) и чувствительность (53%), что диктует необходимость количественного определения ДНК ЦМВ в крови методом ПЦР. При криптококковой инфекции применение серологического метода LFA является идентичным информативности ПЦР исследования.

5. Значения CD4 и ВН ВИЧ являются определяющими в реактивации

ЦМВ. Показатели CD4 менее 50 кл/мкл указывают на высокую ВН ЦМВ и ВН ВИЧ в крови, выявлена положительная корреляция между ВН ВИЧ и ВН ЦМВ ( $r=0,519$ ,  $p<0,001$ ); ВН ЦМВ в крови на 26,9% зависит от ВН ВИЧ в крови ( $r=0,424$ ,  $p<0,001$ ). ВН ЦМВ на 18,0% зависит от показателя CD4 ( $r=0,424$ ,  $p<0,001$ ). Показатели ВН ВИЧ в крови у больных без ОИ ниже, чем у больных с ЦМВ, криптококковой инфекцией и коинфекцией ЦМВ+криптококк.

6. Репликация ВИЧ в крови преобладала по сравнению с репликацией ВИЧ в ЦНС независимо от наличия или отсутствия цитомегаловируса и криптококка в крови; их наличие в СМЖ также не влияют на репликацию ВИЧ в ЦНС.

7. Разработанные алгоритмы диагностики и лечения реактивации ЦМВ инфекции и диагностики и лечения оппортунистических инфекций ЦНС дает возможность дифференцированно подходить к выявленным нарушениям ЦНС с учетом этиологического фактора поражения.

8. При диагностике реактивации ЦМВ для начала этиологического лечения экономическая эффективность количественного ПЦР метода по сравнению с серологическим методом составила 5 112 166 220,00 сум, при диагностике криптококковой инфекции экономическая эффективность серологического LFA метода составила 75 000 сум на одного больного. Уменьшение затрат на АРВ терапию при эффективной диагностике составила 26 684 до 434 784 сум на одного больного с ОИ ЦНС.

9. Показана эффективность альтернативной схемы (монотерапия Ганцикловиром) при лечении ЦМВ-энцефалита, при котором месячная выживаемость составила 87,5%, без Ганцикловира – 50%. Месячная выживаемость при монотерапии Ганцикловиром у больных с реактивацией ЦМВИ и неврологической симптоматикой составила 81,3%, без терапии – 75%.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01  
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR  
OF SCIENCE AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**RESEARCH INSTITUTE OF VIROLOGY**

**KASIMOVA RANO IBRAKHIMOVNA**

**CLINICAL-PATHOGENETIC FEATURES AND OPTIMIZATION OF  
DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF OPPORTUNIST DISEASES WITH  
CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN PATIENTS WITH HIV  
INFECTION**

**14.00.10 - Infectious diseases**

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

**Tashkent-2020**

**The theme of doctoral dissertation was registered by the Higher Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan B2017.3.DSc/Tib198**

The dissertation was completed at the Research institute of virology.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English) is available on the web page of the Scientific Council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and the Information-education Portal «Ziyonet» ([www.ziyonet/uz](http://www.ziyonet/uz)).

**Scientific Advisor:** **Musabaev Erkin Iskhakovich**  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Official opponents:** **Khudaykulova Gulnara Karimovna**  
Doctor of Medical Sciences, associate professor

**Madzhitova Yakutkhon Nabievna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Dmitrachnko Tatiana Ivanovna (Belarus)**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Lead organization:** **Federal scientific and methodological center for the prevention and control of AIDS of the Central scientific research institute of Epidemiology (Russian Federation)**

The dissertation will be defended on "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2020 at \_\_\_\_ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019. Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy (Address 100109 Tashkent, Almazar district, Farobi Street, house 2. Meeting room of the first educational building of the Tashkent Medical Academy. Tel/fax: (+99878) 150-78-25, e-mail [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

A doctoral dissertation (DSc) is available at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered for No. \_\_\_\_). (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi Street, house 2. Tashkent Medical Academy, 1 building, 4st floor, 7 room. Tel/fax: (+99878) 150-78- 14).

Abstract of dissertation «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020y.  
(Mailing protocol № «\_\_\_\_» from «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020y)

**L.N. Tuychiev**  
Chairperson of the Scientific Council for Award Degrees, MD, professor

**N.U. Tadzhiyeva**  
Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding degrees MD, associate professor

**B.M. Tadjiev**  
Chairman of the scientific seminar of the Scientific council for the awarding of scientific degrees, doctor of medical sciences, docent

## **INTRODUCTION (abstract of the doctoral dissertation (DSc))**

**The aim of the research work:** optimization of early diagnosis and therapy of opportunistic diseases with damage to the central nervous system in patients with HIV infection.

**The object of research work:** there were 199 patients with HIV infection who were registered with the Republican AIDS Center.

**Scientific novelty of the research work** consist following:

the frequency of occurrence of cytomegalovirus, cryptococcal, toxoplasma and herpetic lesions of the central nervous system in HIV-infected patients was established;

the diagnostic value of serological and molecular genetic research methods for the diagnosis of reactivation of CMV infection and cryptococcal infection has been determined;

the risk factors for the development of CMV encephalitis in patients with CMV reactivation were determined;

the frequency of occurrence and clinical manifestations of cryptococcal infection and CMV coinfection in HIV-infected patients were determined;

revealed the differential diagnostic features of CMV and cryptococcal infection;

revealed clinical and laboratory manifestations of CMV encephalitis, cryptococcal meningoencephalitis and HIV encephalitis;

a diagnostic algorithm for the diagnosis of encephalitis and CMV reactivation has been developed

**Implementation of research results.** Based on the research results of the study of clinical-pathogenetic aspects and optimization of diagnosis and treatment of opportunistic infections with lesions of the central nervous system in patients with HIV:

approved methodological recommendations "Algorithm for the diagnosis and treatment of opportunistic infections of the central nervous system in HIV infection" (conclusion No. 8n-d/ 567 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated December 06, 2019). These recommendations contribute to the improvement of diagnostics, the use of etiologic therapy and a decrease in the frequency of deaths in cases of CNS lesions

approved methodological recommendations "Algorithm for the diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in HIV-infected patients" (conclusion No. 8n-d / 566 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated December 06, 2019). These recommendations contribute to the improvement of diagnostics, the use of etiologic therapy and a decrease in the frequency of deaths during CMV reactivation;

the results of studies aimed at optimizing the diagnosis and treatment of opportunistic infections with lesions of the central nervous system in patients with HIV infection have been introduced into healthcare, in particular, into the practice of the clinic of the Republican AIDS Center and into the practice of the Andijan Regional Infectious Diseases Hospital. The implementation of the results obtained

made it possible to optimize early diagnosis and treatment by analyzing the clinical and pathogenetic features of OIs accompanied by damage to the central nervous system in patients with HIV infection.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an Introduction, 6 Chapters, Conclusions, Practical Suggestions, a list of used literature. The volume of the dissertation is 180 pages.



**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I Бўлим (I Часть; Part I)**

1. Касимова Р.И. Информативность методов диагностики манифестных форм цитомегаловирусной инфекции у лиц живущих с ВИЧ // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Узбекистан, 2018. – №6. – С. 35-37. (14.00.00; №15)

2. Касимова Р.И. Оппортунистические инфекции центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции//Инфекция, иммунитет и фармакология. – Узбекистан, 2018. - №6. - С. 31-35. (14.00.00; №15)

3. Касимова Р.И., Утегенова С.К.Молекулярные механизмы поражения центральной нервной системы при ВИЧ-, ЦМВ- и ВПГ-инфекциях // Инфекция, иммунитет и фармакология.- Узбекистан, 2018. - №6. – С. 86-88. (14.00.00; №15)

4. Бахадирханов М.М., Касимова Р.И. Поражение центральной нервной системы цитомегаловирусной этиологии при ВИЧ-инфекции // Вестник экстренной медицины. - Узбекистан, 2017. – №XI (3). – С. 113-115. (14.00.00; №11)

5. Bakhadir Khanov M.M., Kasimova R.I. Clinical and Laboratory Characteristic of Crypto-Cock Meningitis in HIV-Infected Patients American Journal of Medicine and Medical Sciences 2020, 10(4): 201-203 DOI: 10.5923/j.ajmms.20201004.05 (14.00.00; №2)

6. Бахадирханов М.М., Касимова Р.И. Герпетическое поражение центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией // Вестник экстренной медицины. - Узбекистан, 2019. - №XI (2). – С. 43-45. (14.00.00; №11)

7. Касимова Р.И.,Набиева Ф.М., Ашурова С.А. Клинико-лабораторные проявления ЦМВ-инфекции у больных ВИЧ-инфекцией с низким количеством лимфоцитов CD4 // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Узбекистан, 2020.- №1. - С. 51-55 (14.00.00; №15)

8. Касимова Р.И., Набиева Ф.М., Ашурова С.А.Роль серологических маркеров в диагностике цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных больных с CD4 менее 100 клеток/мкл // Инфекция, иммунитет и фармакология.- Узбекистан, 2020. - №1. – С.57-61. (14.00.00; №15)

9. Касимова Р.И.,Мусабаева Н.Э., Набиева Ф.Этиологическая структура менингоэнцефалитов у больных без и с ВИЧ-инфекцией // Журнал Инфектологии, Том 12, № 1, 2020 Приложение 1, -С. 15. Санкт-Петербург, Россия (14.00.00; № 162)

10. Касимова Р.И., Мусабаев Э.И., Сайдалиев С.С. Значения вирусной нагрузки ВИЧ в спинномозговой жидкости у больных с неврологической симптоматикой // Журнал Инфектологии, Том 12, № 1, 2020 Приложение 1, С. 26-27. Санкт-Петербург, Россия (14.00.00; № 162)

11. Касимова Р.И. Структура поражений центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией // Журнал Педиатрия. – Узбекистан, 2020. - № 1. – С. 92-97 (14.00.00; №16)

12. Касимова Р.И., Мусабаева Н.Э., Пулатова Р.З. Роль цитомегаловирусной инфекции в развитии поражений нервной системы и ретинита у лиц, живущих с ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - Россия, 2020 г., Том 12, №2, – С. 89-96.

## II бўлим (II Часть; Part II)

13. Касимова Р.И. Клинико-лабораторные проявления криптококкового менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией // Международная научно-практическая конференция Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка/Материалы конференции / СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2020. - С. 13-17.

14. Байжанов А.К., Касимова Р.И. Анарбаева Б.А., Холдоров З.А. Психопатологическое состояние больных ВИЧ-инфекцией // Журнал теоретической и клинической медицины.- Ташкент. - Том 2, №3 Ж 1014,- С.58-59.

15. Касимова Р.И., Утегенова С.К., Кан Н.Г. Изучение влияния вирусной нагрузки ВИЧ в ЦНС на развитие когнитивных расстройств // Сборник тезисов. Научно-практическая конференция. - Ташкент, 2018. – С.33.

16. Мусабаева Н.Э., Касимова Р.И. Цитомегаловирусный ретинит у ВИЧ-инфицированных пациентов (Обзор литературы) // Сборник тезисов. Научно-практическая конференция. - Ташкент, 2018. – С. 46-47.

17. Касимова Р.И. Неврологические осложнения цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов. // Сборник тезисов. Научно-практическая конференция. - Ташкент, 2018.- С.32.

18. Касимова Р.И. Клиническое значение определения вирусной нагрузки ВИЧ в плазме и спинномозговой жидкости у ВИЧ-инфицированных пациентов // IV Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с международным участием. - Журнал Инфектологии. - Россия, 2019. - Том 11, № 3. - С. 13.

19. Мусабаев Э.И., Касимова Р.И., Кан Н.Г., Мусабаева Н.Э. Алгоритм диагностики и лечения цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных больных. Методические рекомендации. – Ташкент, 2019 С. 22.

20. Мусабаев Э.И., Касимова Р.И., Утегенова С.К., Локтева Л. Алгоритм диагностики и лечения оппортунистических инфекций центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции. Методические рекомендации. – Ташкент, 2019.- С.22.

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

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоғи: 3. Адади 100. Буюртма № 180.

Гувоҳнома № 10-3719

“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.

Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.