

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06. 2017.Tib.30.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ФТИЗИАТРИЯ ВА
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ФАЙЗУЛЛАЕВА ДИЛҒУЗА БАҲАДИРОВНА

**ОИВ БИЛАН ИНФИЦИРЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ПЕРИФЕРИК
ЛИМФА ТУГУНЛАРИ СИЛИ ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОСИГА
ЁНДАШУВНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.26 - Фтизиатрия
14.00.10 - Юқумли касалликлар**

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

ТОШКЕНТ - 2019

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.4.DSc/Tib217 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Тиллашайхов Мирзагалеб Нигматович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Садиков Абдувахит Садикович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мусабаев Эркин Исакович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Худайкулова Гулнара Каримовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06. 2017.Tib.30.01 рақамли илмий кенгашнинг 2019 йил «_____» _____ кунни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2019 йил «__» _____ кунни тарқатилди.
(2019 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Л.Н. Туйчиев

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

Н.У. Гаджиева

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

Т.А. Даминов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, профессор, академик

КИРИШ (фан доктори диссертацияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда одам иммунтанқислик вируси (ОИВ) мавжуд бўлган беморларда сил энг кўп учрайдиган оппортунистик инфекция бўлиб, айниқса силнинг ўпкадан ташқари кўринишда кечиши муҳим клиник муаммо ҳисобланмоқда. ЖССТ маълумотларига кўра, «...одам иммунтанқислик вирусини юқтирган кишилар сони 36,7 миллионни ташкил этиб, ОИВ инфекцияси мавжуд одамларда сил ривожланади ва одам иммунтанқислик вируси йўқ беморларга нисбатан ушбу кўрсаткич 20-37 марта юқори ...»¹. Ташхислашнинг мураккаблиги шундаки, одам иммунтанқислик босқичида ривожланган сил, аксарият ҳолатларда ўпкадан ташқари аъзоларни жароҳатлаш хусусиятига эга, яъни тарқалган персистик лимфаденопатия кўринишида учрамоқда.

Жаҳонда ОИВ-инфекцияси эпидемиологияси, диагностикаси, клиникаси ва генетик хусусиятларини ташхислаш ҳамда, даволаш самарадорлигига бағишланган илмий тадқиқотларга катта эътибор қаратилмоқда. Амалга оширилаётган тадқиқотлар таркибида ОИВ-инфекцияси фонидида сил касаллигининг ривожланиши ва авж олиши, уни эрта ташхислаш, даволаш ва касаллик асоратларини камайтиришга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бирлашган миллатлар ташкилотининг ОИТС бўйича кўшма дастури маълумотларига кўра, ОИВ- инфекциясига чалинган беморларда учрайдиган сил лимфаденитларнинг 60% ташхисланмаслиги сабабли, ўлим ҳолатига олиб келди. Амалга оширилаётган тадқиқотлар таркибида ОИВ-инфекциясининг турли босқичларида ривожланадиган сил касаллигининг клиник ва лаборатор ташхислаш усулларини қиёслаш ва прогностик белгиларини аниқлаш, оптимал даволаш усулларини танлаш, ОИВ-инфекцияси ривожланишининг олдини олишга қаратилган ташхислаш ёндашувларни ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан одам иммунтанқислик вирусини юқтириб олган беморларни ўз вақтида аниқлаш, уларга малакали тиббий ёрдамни ташкил этиш ва вирус тарқалишининг олдини олишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ, аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги, ҳамда сифатини ошириш, аҳоли орасида юқумли касалликларни ўз вақтида аниқлаш, даволаш ва тарқалишини олдини олиш...»² вазифалари белгиланди. Бу борада, жумладан ОИВ- инфекциясини ташхислаш ва даволашда янгича ёндошувларни тарғиб қилиш орқали, уларда ўлим кўрсаткичинини камайтириш, ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадқиқот-

¹ Global AIDS Update, UNAIDS, 2016. (Бирлашган миллатлар ташкилотининг ОИТС бўйича кўшма дастури)

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

ларни янада кенгайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 25 январдаги «Ўзбекистон Республикасида одам иммунитет танқислиги вируси келтириб чиқарадиган касаллик тарқалишига қарши курашиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3493-сон Қарори, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2011 йил 5 мартдаги «Ўзбекистон Республикасида 2011-2015 йилларда сил касаллигини камайтириш бўйича қўшимча чора тадбирлар тўғрисида»ги 62-сон Қарори ва 2013 йил 24 январдаги «Ўзбекистон Республикасида 2013-2017 йилларда ОИВ-инфекциясига қарши кураш бўйича Стратегик Дастури» ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. ОИВ-билан касалланган беморлардаги периферик лимфа тугунлари силени ташхислаш ва даволаш ёндашувларининг оптималлаштиришга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг қатор етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: University of Cape Town, (Жанубий Африка), Universidad Continental, (Перу), Bingham University, (Нигерия), Universidade Federal de Goiás, (Бразилия), Université Libre de Bruxelles, (Белгия), University (Зимбабве), Universidade de Pernambuco, (Бразилия), РТФА Сил марказий илмий текшириш институти, И.М. Сеченов номли биринчи Москва Давлат Тиббиёт Университети, юқумли касалликлар ва фтизиопульмонология тиббий тадқиқотлар маркази, Қозон давлат тиббиёт университети, Воронеж давлат тиббиёт академияси, Санкт-Петербург фтизиопульмонология илмий-тадқиқот институти (Россия Федерацияси), Украина Шошинч пульмонология маркази (Украина), Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда ОИВ-билан касалланган беморлардаги периферик лимфа тугунлари силени ташхислаш ва даволаш ёндашувларининг оптималлаштиришга қаратилган илмий изланишлар натижасида қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: одам иммунтанқислиги вируси ва сил касаллиги билан оғриган беморларда ретровирусга қарши даволаш дори воситаларининг тизимли қўлланилиши натижасида мочевина ва креатиннинг кўтарилиши ва буйрак комасининг ривожланиши исботланган (University of California АҚШ); ОИВ ва сил касаллиги билан

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. www.uct.ac.za, www.ucontinental.edu.pe, www.binghamuni.edu.ng, www.ufg.br, www.ulb.ac.be, www.ub.bw, www.uz.ac.zw, www.upe.br, www.fudan.edu.cn, www.unsw.edu.au, ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди

хасталанган беморларни Beda Quiline билан даволаш самарадорлиги исботланган (University of Cape Town Жанубий Африка); ОИВ ва сил касаллиги билан хасталанган беморларда биоимпекция маркерлари, яъни тана вазни, ёғларнинг миқдори, тана вазни индексининг ўзгариши Lipocalin-2 даражасининг пасайишига олиб келиши исботланган (Universidad Continental Перу), (University of Ferrara Италия); ОИВ билан зарарланишни камайтириш ва ўлим кўрсаткичини пасайтириш мақсадида ўз вақтида ташхислаш, ретровирусга қарши терапиянинг тизимини қўллаш самараси ишлаб чиқилган (University London Буюк Британия); ОИВ инфекциянинг кўчирилган аъзолар орқали юқишини олдини олишга қаратилган даво тизимидан кенг фойдаланиш зарурлиги исботланган (University of Washington АҚШ); ОИВ ва сил касаллиги билан хасталанган беморларни даволаш самарадорлигини оширишда скрининг тизимининг аҳамияти юқорилиги асосланган (University of Botswana Ботсвана); ОИВ-билан касалланган беморлардаги периферик лимфа тугунлари силни ташхислаш ва даволаш ёндашувларининг оптималлаштириш тизими ишлаб чиқилган (Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий-амалий тиббиёт маркази Ўзбекистон).

Дунёда одам иммунитет танқислиги вирусини юктириб олган беморларни даволаш ва унинг асоратларини олдини олиш борасида қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: ОИВ–инфекцияли беморларда оппортунистик касалликларни ўз вақтида аниқлашга асосланган замонавий ташхислаш тизимини такомиллаштириш; ОИВ-инфекцияли беморларни даволаш самарадорлигини ошириш учун ретровирус препаратларининг резистентлигини баҳолаш, ретровирус препаратларининг организмга ножўя таъсири сабабларини аниқлаш; ОИВ билан касалланган беморларда ретровирусга қарши терапиянинг самарадорлигига таъсир кўрсатадиган алоҳида генетик омилларни аниқлаш, оппортунистик инфекцияларнинг ривожланишини олдини олишга қаратилган профилактик чора-тадбирларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунда ўтказилаётган барча тадқиқотлар одам иммунтанқислик вирусининг сўнгги босқичларида, беморларда силнинг авж олиши ўпкадан ташқари яъни, лимфа тугунларда кузатилишини тасдиқламоқда (Пантелеев А.М., Бабаева И.Ю.2012; Зимина В.Н. 2009; Беллендир Э.Н., Тумаш О.Л. 2017). Бундай ҳолатларда ананавий ташхислаш усуллари самарасиз бўлиб, касалликни ўз вақтида аниқлашни қийинлаштиради. Биоматериалларнинг морфологик манзарасининг ўхшашлиги гистологик текширувларда ҳар доим ҳам етарли натижа бермайди. Текширув маълумотларига кўра, гистологик текширувдаги сил гранулемаси кўпчилик патологик жараёнларда бир хил патологик ўзгаришга эга бўлади, бу эса ўз навбатида сил лимфаденопатиясини гипердиагностикасига олиб келади. Бошқа томондан эса, кўп ҳолатларда, сил жараёни лимфа тугунларда носпецифик типдаги гиперплазия ҳолида кўриниши сил гиподиагностикасига сабаб бўлади. Рентгенологик тасвирнинг атипиклиги, балғамдан сил таёқчасининг ажралмаслиги, туберкулин

синамаларининг манфийлиги силли лимфаденит ташхисини тасдиқлашда қийинчилик келтириб чиқаради. Ҳозирги кунда иммунтанқисликни олдини олиш мақсадида ишлатилаётган ягона даволаш усули ретровирусга қарши даволашдир. Иммун тизимини тиклаш мақсадида, ретровирусга қарши даволашни CD4-лимфоцитларнинг кўрсаткичлари 350 хуж./мкл дан юқори бўлганида бошлаш мақсадга мувофиқдир. Хорижий адабиёт манбаларида, ретровирусга қарши препаратларнинг самарадорлигига таъсир қилувчи омилларни аниқлаш кенг ёритилган (Кравченко А.В., 2008; Рахманина Н.Ю., 2012; Захарова Н.Г., 2013; Richman D.D., 2004; Bertagnolio S. et al., 2008; Wolfe D. et al., 2010). Сил ва ОИВ инфекциясининг ўзаро таъсири ва ўзаро боғлиқлиги кенг доира тадқиқотчиларни ўзига тортмоқда. Деярли, барча ОИВ га чалинган беморларда кўпинча бир нечта ҳамроҳ касалликларнинг бирга учраши ташхислаш ва даволашни қийинлаштиради. Беморларни текшириш фақат ўпка флюорографияси ва бактериоскопия билан чегараланади, бу усуллар эса, сил лимфаденопатияси диагностикаси учун етарли маълумот эмас. Аниқланмаган силли лимфаденопатия фонида ретровирусга қарши препаратларни қўллаш самарасиз бўлибгина қолмай, балки беморнинг аҳволини янада ёмонлашувига сабаб бўлади. Шу билан бирга, беморларда ретровирусга қарши препаратларнинг самарасизлиги, ретровирусга қарши вирусологик жавоб тариқасида CD4 лимфоцитлар сонининг кўпаймаслиги сабаби, ҳозиргача номаълум бўлиб қолмоқда.

Мустақил давлатлар ҳамдўстлигида сўнгги йилларда ОИВ- инфекцияси муаммосига бағишланган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилди (Тимонова М.С. 2011; Турсунов Р.А. 2017; Олейник А.Ф. 2017; Байжанов А.К., Мусабаев Э.И. 2018). Тадқиқотчиларнинг таъкидлашича, беморларда ретровирусга қарши препаратларнинг самарадорлигини оширишда энг муҳими, препаратга содиқлик ва оппортунистик касалликларни даволашдир. Шу билан бирга, ретровирус препаратларининг самарасизлигига CD4 хужайралари кўрсаткичларининг паст (100хуж./мкл дан кам) бўлганда энг кўп учрайдиган ҳамроҳ касаллик яъни силнинг тарқоқ лимфаденопатия тури бўлиб, ўлим ҳолатига олиб келувчи асосий сабаб деб таъкидлайдилар.

Юқорида айтиб ўтилган фикрлар, ОИВ- инфекцияли шахсларда лимфа тугунлар силнинг диагностик усулларини оптималлаштириш билан бирга, эрта ташхислаш усулларини тадбиқ этиш, ретровирусга қарши препаратлар билан даволаш самарасига, беморларнинг генетик хусусиятларининг боғлиқлигини илмий асослаб берувчи усулларни такомиллаштириш зарурлигини таъкидлайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот йўналишларига мувофиқ, Глобал жамғарманинг ОИТС, сил ва безгакка қарши «Ўзбекистонда ОИВ касаллиги бўйича назоратни кучайтириш, Ўзбекистонда ОИВ инфекциясига қарши курашида айниқса,

юқори хавфли гурухларга қаратилган фаолият доирасини кенгайтириш» мавзусидаги илмий грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ОИВ билан инфицирланган беморларда периферик лимфа тугунлари сили диагностикаси ва давосига ёндашувни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

ОИВ-инфекцияли беморларда лимфа тугунлар силини ташхислашда микроскопик, бактериологик, ген-молекуляр, гистологик, рентгенологик усулларининг информативлик даражаси ҳамда Манту ва Диаскин-тест синамаларининг диагностик аҳамияти ва ўзига хослигини баҳолаш;

ОИВ-инфекцияли беморларда сил лимфаденитини ташхислашда морфологик ва гистокимёвий алоҳида белгиларини аниқлаш;

ОИВ-инфекцияли беморларда силли лимфаденопатиянинг клиник ва диагностик хусусиятларини киёсий тахлиллаш ва даволаш самарадорлигини башоратловчи мезонларини ишлаб чиқиш;

ОИВ-инфекцияли беморларда сил лимфаденитини самарали даволаш усуллари ва ретровирусга қарши оптимал дори схемаларини аниқлаш;

ОИВ-инфекцияли ва силли лимфаденит беморларда ретровирусга қарши даволаш самарадорлигига генетик омиллар таъсирини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ОИТСга қарши кураш маркази «Д» кузатувидаги 160 нафар беморлар ҳамда Республика ихсослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий амалий тиббий марказида даволанаётган 99 нафар сил лимфаденитли беморлар олинди.

Тадқиқотнинг предмети кузатувдаги беморларда силни ташхислаш, даволаш учун беморлардан олинган қон, балғам, нажас, пешоб, йирингли масса, лимфа тугунларидан олинган патологик тахлил материаллари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар вена қони ва зардоби, балғам, нажас, пешоб, йирингли масса ва лимфа тугунлари ажратмалари тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, серологик, бактериологик, иммунологик, вирусологик, молекуляр-генетик, гистологик, гистокимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор одам иммунтанқислик вируси инфекцияси мавжуд беморларда сил лимфаденитининг клиник кечиш хусусиятлари, анъанавий ва замонавий диагностика усулларининг диагностик аҳамияти аниқланган;

биологик субстратларда сил микобактериясини аниқлашда иммуногистокимёвий текширув усулларининг юқори информативлиги исботланган;

ОИВ-инфекцияли беморларда сил лимфаденитини ташхислаш учун диагностик алгоритм тактикаси ишлаб чиқилган;

ОИВ-инфекцияли беморларда периферик лимфа тугунлар силини комплекс даволаш усуллари ишлаб чиқилган;

ОИВ-инфекцияли беморларни даволашда ретровирусга қарши препаратларнинг самарасига таъсир этувчи одам генетик омили ва уларнинг

даволашга жавоб хусусиятлари аниқланиб, даволаш самарадорлигини башорат қилувчи генетик мезонлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ОИВ-инфекцияли шахсларда учрайдиган сил лимфаденити касаллигига хос бўлган клиник ва лаборатор хусусиятлар аниқланган;

ОИВ-инфекцияли беморларда сил лимфаденитини ташхислашда иммуногистокимёвий усулининг ишончлилиги тасдиқланган;

ОИВ-инфекцияли беморларда сил лимфаденитини эрта ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган;

ОИВ-инфекция фонида сил лимфаденитли беморларни ретровирусга қарши даволаш билан бир вақтда фасцио-футляр лимфадисекция хирургик усулини қўллаш самарадорлиги исботланган;

ОИВ-инфекцияли беморларда дори препаратларига ТТ-бардошлик, СТ-ўрта бардошлик ва СС-сезувчан генотипларини аниқлаш асосида ретровирусга қарши даволашнинг самарали схемалари таклиф этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар етарли даражада танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги бўлиб, уларга бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, серологик, бактериологик, иммунобиологик, биологик, молекуляр-генетик, гистологик, иммуногистокимёвий ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилган. Тадқиқотда турли хил текширув усулларини қўлланилиши ОИВ-инфекцияли беморларда силли лимфаденитнинг муҳим хусусиятларини аниқлашга имкон берган, олинган натижалар ва хулосалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти, ОИВ-билан касалланган беморлардаги периферик лимфа тугунлари силини ташхислаш ва даволаш ёндашувларини оптималлаштириш республикада келажакда чуқур изланишлар олиб бориш учун замин яратган. Тадқиқотда қўлланилган анъанавий ва замонавий ташхислаш усулларининг диагностик аҳамияти, яъни иммуногистокимёвий, иммунологик, серологик ва биокимёвий тадқиқот усулларининг бирга қўлланиши, ОИВ-инфекцияли сил лимфаденитли беморлар генетик омиллари ва уларнинг даволашга жавоб хусусиятлари билан ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, касалликнинг турли босқичларида ОИВ-инфекция фонида сил лимфаденитли беморларни АРВ ва СҚП даволаш билан бир вақтда фасцио-футляр лимфадисекция хирургик усулини қўллаш самарадорлиги исботланган. ОИВ-инфекцияли беморларда дори препаратларига ТТ-бардошлик, СТ-ўрта бардошлик ва СС-сезувчан генотипларини аниқлаш асосида ретровирусга қарши даволашнинг самарали схемалари таклиф этилганлиги даволаш самарадорлигини ошириши ва беморлар ҳаёти сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ОИВ билан касалланган беморлардаги периферик лимфа тугунлари силини ташхислаш ва даволаш ёндашувларини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«ОИВ-ассоцирланган сил лимфаденити диагностикаси ва дифференциал диагностикаси» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 11 июлдаги 8н-д/160-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма ОИВ га боғлиқ сил касалликлари билан касалланган лимфаденитни ташхислаш ва даволашни яхшилаш механизмини татбиқ қилиш имконини берган;

«Оппортунистик инфекцияли беморларни даволаш тактикаси», «ОИВ ва сил касаллиги», «ОИВ ва вирусли С гепатит беморларни даволаш тактикаси», «ОИВ ва вирусли В гепатит беморларни даволаш тактикаси», услубий қўлланмалари тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 11 июлдаги 8н-д/160-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланмалар Соғлиқни сақлаш вазирлигининг «ОИВ инфекцияси бўйича миллий клиник протоколларни амалиётга татбиқ этиш тўғрисида»ги 2018 йил 30 апрелдаги 277-сон буйруғига асос бўлган;

«ОИВ-инфекцияси бўйича миллий клиник протоколларни амалиётга татбиқ этиш тўғрисида»ги Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 4 мартдаги 81-сон буйруғи тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 11 июлдаги 8н-д/160-сон маълумотномаси). Мазкур буйруқ ОИВ билан касалланган беморлардаги оппортунистик касалликлар билан бир вақтда периферик лимфа тугунлари силини ҳам ташхислаш ва даволаш ёндашувларининг оптималлаштиришда асос бўлган;

ОИВ билан касалланган беморлардаги периферик лимфа тугунлари силини ташхислаш ва даволаш ёндашувларининг оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика ОИТСга қарши курашиш маркази клиникаси, Тошкент шаҳри, Тошкент вилоят силга қарши диспансерлари ҳамда Тошкент шаҳар 1-сонли шаҳар клиникаси амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 4 декабрдаги 8н-з/223-сон маълумотномаси). Натижада ОИВ билан хасталанган беморларни даволаш тизимини тўғри ташкиллаштириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 10 та илмий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро, 6 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 36 илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 14 та мақола, жумладан, 12 та республика ва 2 та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 183 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва талаб қилиниши исботланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари шаклланган, тадқиқотнинг объект ва предмети тадқиқотнинг республика фан ва технология ривожининг устувор йўналишидаги мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий самаралари баён қилинган, иш самарасининг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, нашр қилинган ишлар ва диссертация структураси бўйича тадқиқот самараларини амалиётга тадбиқ қилиш маълумотлари берилган.

Диссертациянинг «**ОИВ инфекцияли беморларда лимфа тугунлар силининг замонавий ҳолати ва ташхислаш муаммолари**» деб номланган биринчи бобида ОИВ-инфекцияси ва сил лимфаденитининг эпидемиологияси тўғрисидаги замонавий маълумотлар, клиник кечиши, ташхислаш ва дифференциал ташхислаш, даволаш, ОИВ-инфекцияли беморларда сил лимфаденитининг патогенези ва терапиясига таъсир қилувчи шахсий генетик омиллари ҳақидаги адабиётлар шарҳи келтирилган. Ўрганилаётган муаммолар бўйича адабиётлардаги маълумотлар асосида ўз қарорини топмаган ва чуқур текширувлар талаб қиладиган масалалар аниқланган ва олиб борилган таҳлил натижалари мавзунинг долзарблигини асослаб берган.

Диссертациянинг «**ОИВ-билан касалланган беморлардаги периферик лимфа тугунлари силени ташхислаш ва даволаш ёндашувларининг оптималлаштириш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот ишининг 2013-2018 йиллар мобайнида РИ Фтизиатрия ва пульмонология ИАТМ клиникаси ва Республика ОИТСга қарши кураш марказида бажарилганлиги кўрсатилган. Тадқиқот (n=259) лимфаденопатияси мавжуд ОИВ инфекцияли (n=160), ОИВ-инфекциясиз (n=99) беморларда ўтказилган ва тадқиқот вазифаларига қараб ҳар ҳил гуруҳларга бўлинган (1 жадвал).

1- жадвал

Текширилган беморларнинг этиологик таркиби

Лимфаденопатиялар	Беморлар сони
ОИВ-инфекцияли сил лимфаденопатияси	101(38,9%)
ОИВ- инфекциясиз сил лимфаденопатияси	99 (38,2%)
ОИВ-инфекцияли беморларда силсиз лимфаденопатия	59 (22,7%)
Жами	259

Тадқиқотда ЖССТ тавсия этган усуллар тадбиқ қилинган. Беморлардан олинган қон, балғам ва бошқа патологик материаллар бактериологик, иммунологик, серологик, гистологик, иммуногистохимёвий (ИГК), молекуляр-генетик, усуллар билан текширилган. Республика ОИТСга қарши кураш марказининг лаборатория комплексида текширилган беморларнинг қон зардобида иммунофермент таҳлил (ИФТ) ёрдамида ОИВ га қарши специфик антитаналарнинг аниқланиши билан «ОИВ-инфекция» ташхиси аниқланди ва иммуноблот (ИБ) усули билан текширилганда ташхис тасдиқланди.

ОИВ-инфекцияси тасдиқланган беморларда даволаш жараёнида вирус юкламаси полимер-занжирли реакцияси орқали, CD4-хужайраларни (Т-лимфоцитлар) аниқлаш эса, цитофлуометрия оқар усули ёрдамида текшириб борилди. Стационарда даволанаётган беморларда клиник-биохимёвий таҳлиллар билан биргаликда ИФ, ПЗР усуллари ёрдамида оппортунистик сурункали вирусли гепатит В,С,Д, ЦМВ, токсоплазмоз, герпес инфекциялари аниқланди. Марказнинг бактериология лабораториясида беморлардан олинган патологик (балғам,йиринг, суртма, нажас, пешоб) ажратмалар озуқа (Сабуро) ағари мухитида экиш ёрдамида оппортунистик замбуруғли касалликлар аниқланди. ОИВ-инфекцияли беморларнинг клиник босқичларини аниқлашда, ССВ нинг 04.03.2015 йилдаги 81 сонли клиник протоколи асос қилиб олинди.

РИ Фтизиатрия ва пульмонология ИАТ марказининг бактериология лабораториясида сил таёқчаси ДНК сини аниқлаш мақсадида, люминесцент микроскоп(бактериоскопия) ёрдамида балғамнинг умумий таҳлили, бир вақтнинг ўзида суюқ озуқа мухити (MGIT-960 VASTEC) ва зич озуқа Левенштейн – Йенсен мухитларига балғамни экиш усулидан сил таёқчасининг силга қарши препаратларга сезгирлигини аниқлаш учун фойдаланилди. Сил микобактериясининг рифампицинга чидамлилигини аниқлаш учун балғамни 3 кун кетма-кетликда Gene-Xpert полимер-занжирли реакция усулидан фойдаланилди. Беморларга Манту (2 ТЕ n=180 беморга) ва Диаскин-тест(n=100 беморга) тери ости синамалари қўйилди. Марказнинг патоморфология бўлимида периферик лимфа тугунлардан олинган патологик материаллар гистологик усулда текширилди. Силли лимфаденитни аниқлашда гистологик маълумотларнинг етарли бўлмаганида, Республика ихтисослаштирилган Онкология ва радиология ИАТмаркази қошидаги патоморфология бўлимида иммуногистохимё таҳлиллари ўтказилди. Иммуногистохимё таҳлилларини қўллашда лимфаденопатиянинг сабабини ўрганиш мақсадида (*Myc. Tuberculosis mouse monoclonal antibody, clone 1.1/3/1, Vector; Monoclonal Mouse Anti-Cytomegalovirus, clone CCH2+DDG9, DAKO; Monoclonal Mouse Anti-Pneumocystis Jiroveci, clone 3F6, DAKO; Epstein-Barr virus, Novocastra*) антитаналардан фойдаланилди.

Силдаги яллиғланишнинг морфологик ўзгаришлари иммун тизимининг ҳолати билан чамбарчас боғлиқ. Шу сабабли, иммун тизимини бирламчи текшириш ва касаллик оқибатидаги бузилишларни аниқлаш мақсадида CD3⁺,

CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺+56⁺, CD4⁺/CD8⁺ ўзаро нисбати, цитокинлар ва зардобли иммуноглобулинларни текшириш ўтказилди. Кузатувдаги беморларни кўкрак қафаси рентгенографияси, қорин бўшлиғи аъзолари ва периферик лимфа тугунларни ультратовуш ташхисоти ва компьютер томографияси ёрдамида текширилди. Ундан ташқари, қоннинг клиник, биокимёвий таҳлиллари, нажас ва пешобнинг клиник таҳлиллари беморларнинг клиник кузатуви давомида текшириб борилди.

Биоорганик кимё институтининг фармакогенетика лабораториясида ретровирусга қарши даволаш самарадорлигига таъсир этувчи организмнинг генетик омилларини аниқлаш усуллари қўлланилди. Олинган натижалар асосида ОИВ-инфекцияли беморларга ретровирусга қарши препаратлари схемаси тузилди ва ретровирусга қарши препаратларнинг самарадорлигини ўрганиш мақсадида, қонда Р-гликопротеин миқдори аниқланди. Қонда Р-гликопротеиннинг юқорилиги, танланган ретровирусга қарши препаратлар схемасининг самарасизлигини билдиради. Шу асосида беморларга шахсий ретровирусга қарши схемалари тавсия этилди.

Тадқиқотдан олинган маълумотлар Microsoft Office Excel-2016 программа пакети ёрдамида Pentium-IV персонал компютерида статистик ишлов берилди. Ўрта арифметик ўрганилаётган кўрсаткични (М) ҳисобга олиб вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усуллари, ўрта квадратик оғиш (σ), ўрта стандарт хатоси (m), нисбий ўлчам (сони, %), ўрта ўлчамларни таққослаб ўрганилганда Стьюдент (t) аломати билан хато эҳтимоли (P) тўғри тақсимланганда (эксцесс мезони бўйича) ва бош дисперсларнинг тенглиги (F–Фишер мезони) статистик аҳамияти қўлланилди. Статистик маъноли ўзгаришларни ишонч даражаси $P < 0,05$ бўлганда ҳисобга олинди. Сифатли ўлчамлар учун статистик даража χ^2 мезони (хи-квадрат) ва z-мезон ёрдамида ҳисобланди. (Гланц С., 1998).

Диссертациянинг **«ОИВ инфекцияли ва ОИВ инфекциясиз беморларда сил лимфаденитининг клиник кечиши, лаборатор ва иммунологик омилларини баҳолаш»** деб номланган учинчи бобида ОИВ-инфекцияли ва ОИВ-инфекциясиз сил лимфаденопатия беморларининг клиник кўриниши, лаборатор, иммунологик, серологик ва инструментал диагностик текширувлар натижалари баён қилинди. Жараённинг тарқалганлиги ўрганилганда иккала гуруҳда ҳам лимфа тугунларнинг бўйин (80,2% ва 67,7%, мос равишда, $P < 0,05$) соҳасида кўпроқ жароҳатлангани қайд этилди (2-жадвал).

ОИВ-инфекцияли силли лимфаденит беморларда ОИВ-инфекциясиз силли лимфаденит беморларга қараганда патологик жараён ишончли равишда кўпроқ қўлтиқ ости, жағ ости ва чов соҳаларида учради ($P < 0,001$). Лимфа тугунлар жароҳатини ҳар хил соҳаларда бирлашган ҳолда учрашини 1,8 марта кўпроқ ОИВ-инфекцияли силли лимфаденит беморларда кузатдик (64,4% ва 35,4%, мос равишда, $P < 0,001$).

**ОИВ инфекцияли беморларда силли ва силсиз
лимфаденопатиянинг жойлашиши**

Лимфаденопатияни нг жойлашиши	ОИВ/Сил/ЛАП n=101		Сил/ЛАП n=99		χ^2	P
	абс.	%	абс	%		
Бўйин	81	80,2	67	67,7	4,07	<0,05
Жағ ости	34	33,7	10	10,1	16,18	<0,001
Қўлтиқ ости	51	50,5	17	17,2	24,74	<0,001
Чов сохаси	23	22,8	6	6,1	11,26	<0,001
Биргаликда	65	64,4	35	35,4	16,82	<0,001

Беморлардаги касаллик босқичларини таққослаб таҳлил қилинганда, ОИВ-инфекцияли силли лимфаденит беморларда касалликнинг абсцессли (32,7%) ва оқма ярали (37,6%) босқичлари билан кўпроқ касалланганлиги исботланди. ОИВ-инфекцияли силли лимфаденит беморларда, ОИВ-инфекциясиз беморларга қараганда, силли лимфаденит касаллигининг 1 йилгача давомлиги 1,6 марта кўпроқ учради (94,1% ва 59,6% мос равишда, $P<0,001$).

ОИВ-инфекцияли беморларда сил лимфаденитининг клиник белгилари ОИВ-инфекциясиз беморларга қараганда, периферик лимфа тугунларининг катталашуви билан бирга, кучли интоксикацион симптомлар билан бошланди, яъни тана ҳароратининг узоқ вақт сабабсиз кўтарилиши, озиш, терлаш, сабабсиз ич суриш шулар жумласидандир.

ОИВ-ассоцирланган силли лимфаденит беморларда кўп учраган ҳамроҳ касалликларга сурункали В ва С гепатитлар (68,3%), оғиз бўшлиғи кандидози (39,6%), буйрак (36,6%) ва асаб касалликлари (27,7%) ҳолатда қайд этилди. Ҳар иккала гуруҳни солиштирганда, ҳамроҳ касалликлар ишончли кўп ОИВ-ассоцирланган силли лимфаденит беморларда учради. Ҳамроҳ касалликлардан пневмоцистли пневмония (38,6%) ва онкологик касалликлар (5,0%) эса, фақат ОИВ-инфекцияли беморларда учради (3-жадвал). Иммунотанқислик ($CD4>200$ кл) фонидаги Сил/ЛАП беморларига 2 ТЕ (ППД-тери ости Манту синамасини қўйилганда 59,4% ҳолатда туберкулинга таъсири натижаси манфий бўлди.

ОИВ инфекцияли лимфаденит беморларда ҳамроҳ касалликларнинг учраши

Ҳамроҳ касалликлар	ОИВ/Сил / ЛАП, n=101		Сил/ ЛАП, n =99		χ ²	P
	абс.	%	абс.	%		
Вирусли В ва С гепатит	67	66,3	12	12,1	61,49	<0,001
Буйрак касаллиги	37	36,6	8	8,1	23,37	<0,001
Кандидоз	40	39,6	0	0,0	49,01	<0,001
Ошқозон-ичак тизими касалликлари	19	18,8	14	14,1	0,79	>0,05
Асаб тизими касалликлари	28	27,7	9	9,1	11,51	>0,05
Нафас олиш тизими касалликлар	20	19,8	7	7,1	6,94	<0,01
Пневмоциститли пневмония	39	38,6	0	0,0	47,49	<0,001
Онкологик касалликлар	5	5,0	0	0,0	5,03	<0,05
Жинсий йўл билан юқадиган касалликлар	11	10,9	6	6,1	1,50	>0,05
Цитомегаловирус	25	24,8	5	5,1	15,22	<0,001

Аксинча, силли лимфаденит иммунотанқислик бўлмаган беморларда туберкулинга таъсири натижаси ОИВ-инфекцияли силли лимфаденит беморларга қараганда 7,3 марта кам учради (59,4% ва 8,1% мос равишда P<0,001) (4-жадвал).

4-жадвал

Силли лимфаденит беморларда Манту синамасининг кўрсаткичлари

Синама самараси	ОИВ/Сил/ЛАП, n=101	Сил/ЛАП, n=99
Мусбат	15 (14,8±3,5)*	52 (52,5±5,0)
Гиперергик	13 (12,9±3,3)*	23 (23,2±4,2)
Шубҳали	4 (4,0±1,9)	5 (5,1±2,2)
Манфий	60 (59,4±4,8)*	8 (8,1±2,7)
Ўтказилмади	9 (8,9±2,8)	11 (11,1±3,1)

Изоҳ: * - Сил/ЛАП пациентлар орасидаги фарқлар ишончли (P<0,001)

Текширувларимизда диаскин-тестнинг сезувчанлик самараси, Манту синамасидан устун эмаслигини кўрсатди ва сил лимфаденитли беморларда иммун танқислик (CD4+ - лимфоцитлар сони <200 ҳажайра/мкл) фониди 56,0% ҳолда, диаскин-тест реакцияси манфий бўлди. ОИВ-инфекцияли силли лимфаденит беморларида қоннинг умумий таҳлилида қуйидаги ўзгаришлар кузатилди: кучли лейкоцитоз, эритроцитлар чўкиши тезлигининг кескин кўтарилиши, гемоглобин (97,5±2,13 ва 111,9±1,66 мос равишда P<0,001), моноцитлар (0,7±0,11 ва 6,58±0,18 мос равишда P<0,001)

ва лимфоцитларнинг ($17,0 \pm 0,37$ ва $25,7 \pm 0,55$ мос равишда $P < 0,001$) силли лимфаденит беморларга нисбатан ишончли камайди (5-жадвал).

5-жадвал

Силли лимфаденит беморларда Диаскин-тест синамасининг кўрсаткичлари

Синама самараси	ОИВ/Сил/ЛАП, n=50	Сил/ЛАП, n=50
Мусбат	13 ($26,0 \pm 6,2$)*	27 ($54,0 \pm 7,0$)
Гиперергик	7 ($14,0 \pm 4,9$)*	12 ($24,0 \pm 6,0$)
Шубҳали	2 ($4,0 \pm 2,7$)	3 ($6,0 \pm 3,3$)
Манфий	28 ($56,0 \pm 7,0$)*	8 ($16,0 \pm 5,1$)

Изоҳ: * - Сил/ЛАП ОИВли ва Сил/ЛАП пациентлар орасидаги фарқлар ишончли ($P < 0,001$).

ОИВ-ассоциаланган силли лимфаденит беморларда қондаги биокимёвий кўрсаткичлар (АСТ ва АЛТ, мочевино, креатинин) юқори кўрсаткичлари, ОИВ инфекциясиз беморларга қараганда ишончли кўпроқ учради ($P > 0,05$).

Иммунологик таҳлиллар иммуносупрессиянинг кучлилигига қараб, ОИВ-инфекцияли (n=160) беморларда тадқиқотнинг таҳлил самарасида иккала силли лимфаденит (n=101), ОИВ/ЛАП(n=59) гуруҳда, CD4+ хужайранинг 100 хужайра/мклдан пастлигини кўрсатди. Силли лимфаденит беморлар иммуносупрессиянинг кучлилигига нисбатан 5 гуруҳга бўлинди: 1чи гуруҳ (48,5%) CD4+-лимфоцитлар <50 хужайра/мкл. сони билан, 2чи гуруҳ (35,6%) - 50 дан 99 хужайра/мкл. гача, 3чи гуруҳ (22,8%) - 100 дан 199 хужайра/мкл. гача ва 4чи гуруҳ (9,9%) - 200 дан 349 хужайра/мкл.гача. ОИВ-инфекциясининг босқичларига нисбатан, силли лимфаденит беморларининг учраш сони таҳлиliga кўра, ОИВ-инфекциясининг IV босқичи унинг III босқичига нисбатан 2,9 марта кўпроқ учраши аниқланди (74,3% ва 25,7%, мос равишда). Худди шунга ўхшаш, ОИВ- ассоцирланган ЛАП беморлар орасида ОИВ-инфекциясининг IV босқичи, III босқичга нисбатан 3,5 марта кўпроқ учради (78,0% ва 22,0% мос равишда). ОИВ-инфекцияли (n=101) ва ОИВ-инфекциясиз (n=99) сил лимфаденит гуруҳларида рентгенологик тасвир бирмунча фарқ қилди. Иккала гуруҳда ҳам ўпка жараёни икки томонлама бўлиб, фиброз-кавакли сил ҳолатида облитерация билан бўшлиқ топилди. ОИВ-инфекциясининг эрта босқичларида силнинг рентгенологик тасвир кўринишлари типик бўлиб, ОИВ-инфекцияси йўқ беморлардан ҳам фарқ қилмайди. 40% беморларда кўкрак ички лимфа тугунларининг катталашуви ҳисобига, ўпка илдизининг кенгайишини ва 40,4% беморларда парчаланиш фазаси аниқланди (6-жадвал).

Текширувларимиздаги барча беморларга рентгенологик текширув, 149 беморга эса, МСКТ текширув ўтказилди: ундан 86(85,5%) ОИВ-инфекцияли силли лимфаденит беморлар, 37(37,3%) нафар силли лимфаденит беморлар, 26(44%) ОИВ-инфекцияли лимфаденит беморлардир.

Кузатувдаги беморларда кўкрак қафаси мультиспирал компьютер томограммасининг кўрсаткичлари

Ўпканинг яллиғланиш даражаси	Сил/ЛАП, n=99		ОИВ/Сил/ЛАП, n=101	
	Кўкрак қафаси R-графияси	Кўкрак қафаси МСКТ	Кўкрак қафаси R-графияси	Кўкрак қафаси МСКТ
Сурункали бронхит	22(22,2%)	11(11,11%)	12(11,8%)	6(5,9%)
Тарқоқ лимфаденопатия	0	5(5,05%)	4(3,9%)	15(14,9%)*
Кўкрак қафаси лимфаденопатияси	9(9,09%)	35(35,35%)	25(24,7%)	75(74,25%)*
Ўпканинг ўчоқли сили	5(5,05%)	7(7,07%)	6(5,9%)	11(10,8%)
Интерстициал пневмония.	4 (4,04%)	6(6,06%)	22(21,8%)*	3(2,9%)
Пневмоцистли пневмония	0	0	0	11(11,8%)*
Кандидозли пневмония	0	0	1(0,9%)	9(8,9%)
Инфилтратив. пневмония	1(1,01%)	3(3,03%)	1(0,9%)	4(3,9%)
Ўпканинг диссемирланган сили	4(4,04%)	6(6,06%)	4(3,9%)	18(17,8%)*
Ўпканинг кавернали сили	0	0	1(0,9%)	3(2,9%)

Изох: * - Сил/ЛАП пациентлар орасидаги фарқлар ишончли ($P < 0,001$)

Кўкрак ичи ва қорин бўшлиғи лимфа безларининг катталашуви ОИВ-инфекцияли беморларда рентгенологик текширувда 25%, МСКТ ёрдамида эса, 75% аниқланди. ОИВ -инфекцияли силли лимфаденит (n=101) беморларда 34,6%, силли лимфаденит (n=99) беморларда 14% ўпкада деструктив ўзгаришлар аниқланди. Шу беморларни бир вақтнинг ўзида МСКТ ёрдамида текширилганда, ОИВ- инфекцияли силли лимфаденит (n=101) беморлардан 57,4 % ва силли лимфаденит (n=99) беморлардан 21,2%да ўпкада яллиғланиш жараёни кузатилди. МСКТ текшируви 149 беморнинг 46 нафарида кўкрак ва қорин бўшлиғи билан биргаликда ўтказилди.

ОИВ/Сил/ЛАПли беморларда 30,2%, Сил/ЛАПли беморларда эса, 8% ҳолатда мезентериал лимфа тугунларининг катталашуви аниқланди. Кузатувдаги ўпкада деструктив ўзгаришлар аниқланган беморларда сил таёқчасини топиш учун балғамни бактериоскопия усули билан текширилганда, ОИВ-инфекцияли силли лимфаденит беморларида 17,8%, ОИВ-инфекциясиз беморларда эса, 40% сил микобактерияси топилди. Gene-

Хpert (ПЗР) усулида текширилганда ОИВ-инфекцияли силли лимфаденит беморларида 28,5% сил микобактерияси топилган бўлса, бундан 50% ва ОИВ-инфекциясиз беморларда эса, 66% беморларда сил микобактерияси топилган бўлса, ундан 21% беморларда рифампицинга чидамлик тури эканлиги аниқланди. Бактериологик усул билан патологик ажралмаларни суяқ озуқа муҳити MGIT-960 ВАСТЕС ва зич озуқа Левенштейн – Йенсен муҳитида балғам экиш ёрдамида, ОИВ-инфекцияли силли лимфаденит беморларида 80,3% ҳолатда сил микобактерияси ажратиб олинди. Иммунотанқислик фонида кечадиган ўпкадаги деструктив ўзгаришларни аниқлашда МСКтомограмма текширув усули кўрсаткичлари самарали эканлигини кўрсатди. УТД ёрдамида текширилган ОИВ-инфекцияли силли лимфаденит (n=101) беморлар ва силли лимфаденит (n=99) беморлар эхографик лимфа тугун структурасининг гомоген эмаслигини, ташқи контурларининг аниқ эмаслигини, атроф юмшоқ тўқималарни шишганлигини, интранодал кистозли некрозни, конгломерат ҳосилани, дистал кучайишни, лимфа тугун атрофидаги «тож» га ўхшаш гиперэхоген қўшимчаларни (казеоз некроз ёки яллиғланган жойдаги кальцинация) аниқладик. Бу гуруҳлар орасида лимфа тутугунлар ўлчамининг 95%га ва пўстлоқ қисмининг кенгайиши ва унинг эхогенлигини камайишини 41,0% ҳолларда кузатдик.

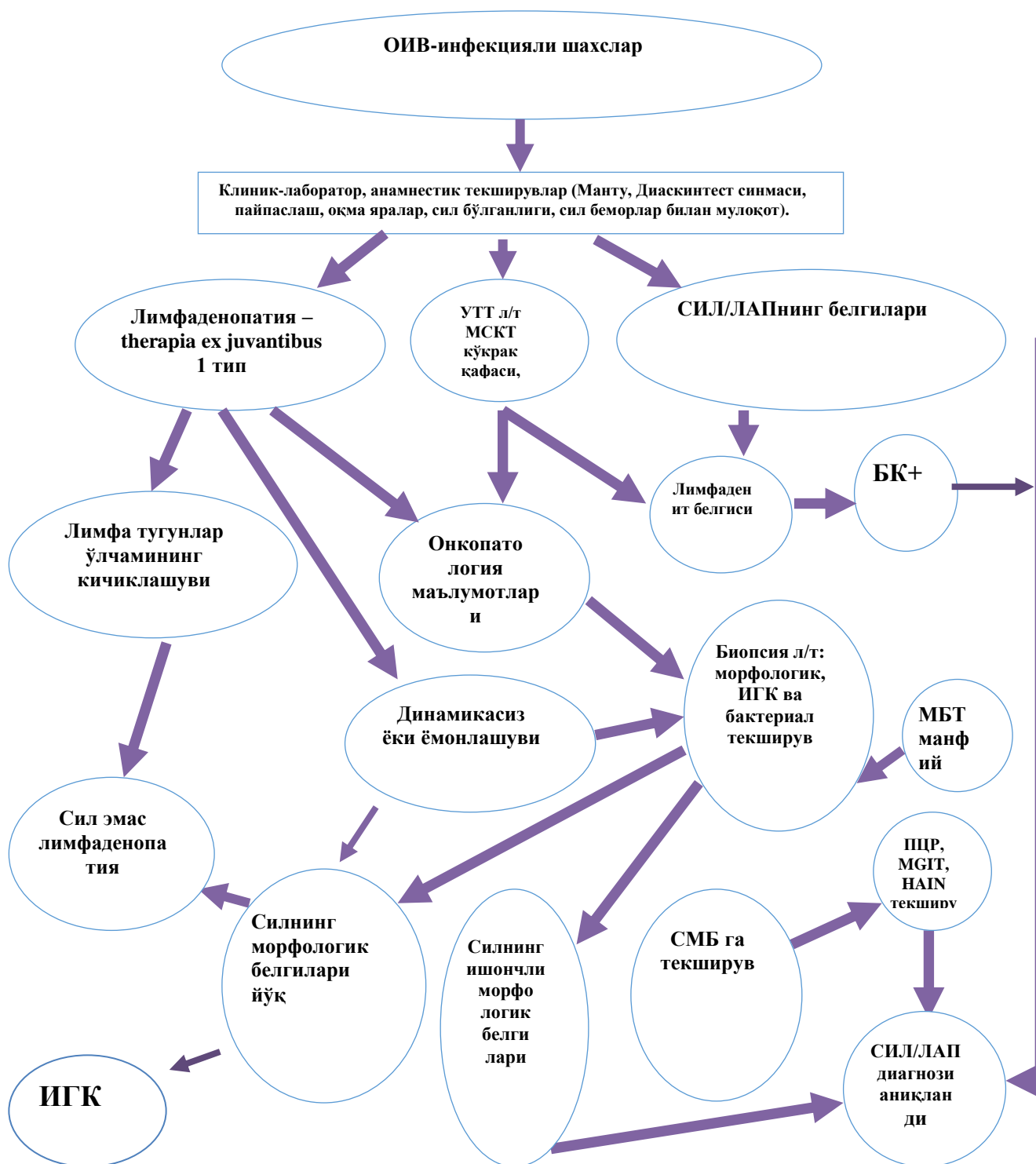
ОИВ-инфекция фонида сил бўлган 22 нафар беморни ва сил бўлмаган 25 нафар беморни клиник-иммунологик текширув, иккала гуруҳда ҳам лейкоцитлар ва лимфоцитларнинг умумий сони коэффицентини пастлигини ҳамда иккала гуруҳ беморларида касалликнинг ҳар хил клиник босқичларида Т-лимфоцитлар ўртача сони ишончли камайди.

ОИВ -инфекцияли силли лимфаденит беморларда касалликнинг IV чи клиник босқичида CD3+ - лимфоцитлар сонининг пасайиши қайд этилди ($39,36 \pm 0,64\%$ ва $62,09 \pm 1,23\%$ мос равишда, $p < 0,01$). Силли лимфаденит беморларда CD4 и CD8+ Т-лимфоцитларни текшириш, CD4 Т-лимфоцитлар умумий пул дефицити фонида Т-лимфоцитлар иммунорегулятор субпопуляцияси дисбалансининг кучайганлиги ҳақида гувоҳлик беради. ОИВ-инфекцияли силли лимфаденит беморларда ОИВ-инфекцияси босқичига нисбатан CD16+ -лимфоцитлар сони ўзгаради ва НК-хужайраларни камайганлиги аниқланган қизиқарли факт бўлиб қолади. Т-лимфоцитлар умумий популяциясининг чуқур дефицити фонида, Т-хужайра пули депрессиясини қўшган ҳолда, ОИВ-инфекцияли силли лимфаденит беморларда иммун статусни чуқур бузилишини аниқладик, ҳамда периферик қонда CD8+ ни кўпайганини аниқладик. ОИВ-инфекция на фақат Т лимфоцитлар сонининг пасайиши билан, балки уларнинг функционал етишмовчилиги билан давом этди.

Силга қарши препаратлар ва ретровирусга қарши препаратларни қўллаш фонида CD4+, CD8+, CD16+ лимфоцитлар сонининг ошиши билан боғлиқ позитив ўзгаришлар ретровирусга қарши препаратлар билан бир вақтда, силга қарши препаратлар олувчи беморлар гуруҳида кўп учради. Бунда иммуноцитокин кўрсаткичларини таҳлили Т-хужайра иммунорегулятор

сонини ва табиий киллер хужайрасини кўпайиши иммун жавобнинг меъёрлашувини, сурункали яллиғланиш жараёнининг йўқолишини исботлай олмаслигини кўрсатади.

Кузатувдаги беморлардан олинган маълумотлар асосида, сил лимфаденитини ўз вақтида аниқлаш учун шифокорнинг дифференциал диагностика алгоритми тактикаси ишлаб чиқилди (1-расм).



1-расм. ОИВинфекцияли беморларда силли лимфаденит диагностикаси алгоритми

Диссертациянинг «**ОИВ-инфекцияли сил лимфаденити беморларда патоморфологик тадқиқотларнинг фазилатлари**» деб номланган тўртинчи бобида ОИВ-инфекцияли сил лимфаденитли беморларнинг лимфа тугунларидаги морфологик ва иммуногистокимёвий ўзгаришлар ўрганилган.

Гистобактериологик текширилганда, ОИВ-ассоциацияланган 60 (100%) нафар силли лимфаденит беморларнинг лимфа тугунларидан 48,3% сил таёқчаси ва 38,3% реактив лимфаденитлар аниқланди. ОИВ-инфекцияси бўлмаган 68 нафар сил лимфаденитли беморларнинг лимфа тугунлари текширилганда эса, 68 (100%) ҳолатда сил микобактериялари аниқланди.

ОИВ-инфекциясиз сил лимфаденитли беморларнинг лимфа тугунлари морфологик таҳлил қилинганда, сил лимфаденитининг типик хусусиятлари аниқланди. Бунда, марказида лейкоцитлари бўлган казеоз ва некроз бир-бири билан ёпишган эпителиоид-гигант хужайра гранулемаси шаклланиши билан, субтотал ва тотал казеоз лимфаденит ривожланди. Сил лимфаденити ривожланганда перинодал ёғ тўқимасида қўшилиб кетаётган гранулёманинг шаклланишини аниқладик. ОИВ-инфекциясининг III босқичидаги n=12 бемордан олинган микропрепаратни гистологик текширилганда, патологик ўзгаришларда тафовут сезилмади. ОИВ-инфекциясининг IV босқичидаги n=23 бемордан олинган патологик материалларда эса, сил жараёни лимфа тугунларда носпецифик типдаги гиперплазия ҳолида кўринди. Бу ҳолатларда гранулематоз реакция йўқ бўлиб, бирор бир кўриш майдонида алоҳида ўзига хос вал ҳосил қилмаган эпителиоид хужайраларни ёки некроз периферияси бўйича бир иккита Пирогов-Лангханс гигант хужайрасини аниқлаш мумкин. Сил билан касалланмаган ОИВ-инфекцияли беморларнинг лимфа тугунлари морфологик текширилганда фоликуляр структуранинг ўчганлиги, алоҳида ҳолларда лимфоиднинг камайиб кетишини аниқланди. Кўпчилик ҳолларда носпецифик хусусиятли синусларнинг макрофагал реакцияси билан n=21 носпецифик лимфаденитлар ва n=7 Нохожкин лимфомаси аниқланди. Яна лимфа тугунларда майда, хира эпителиоид гранулёмалар аниқладик.

Гистологик текширувлар натижасида ОИВ-инфекцияли сил лимфаденит n=23, ва n=21 ОИВ-инфекцияли лимфаденит (II) аниқланган реактив лимфаденитли микропрепаратлари ИГХ усулида текширилди. Натижада, ОИВ-инфекцияли сил лимфаденит n=23 (I) гуруҳ биоптатларидан 83,8% да сил таёқчаси топилди, шундан 70 % ҳолатда сил таёқчаси, оппортунистик инфекциялар ЦМВ инфекция, ПЦП, вирус Эпштейн-Барра билан биргаликда топилди. n=21 ОИВ-инфекцияли лимфаденит (II) гуруҳ биоптатлари текширилганда 70,9% Эпштейн-Барр вируси аниқланди.

Диссертациянинг «**ОИВ-инфекцияли беморларда сил ва сил бўлмаган лимфаденопатияларнинг қиёсий тавсифи**» деб номланган бешинчи бобида ОИВ-инфекцияли сил лимфаденит (n=101) беморларда

силга қарши ва ретровирусга қарши препаратларнинг самараси, ОИВ-инфекцияли лимфаденит (59) беморларда ретровирусга қарши даволашнинг самараси билан таққосланиб ўрганилди. ОИВ-инфекцияли сил лимфаденит (n=101) беморлар стационар шароитида аввал силга қарши препаратлар билан даволанди. Шулардан 31(30,6%) нафар беморда силнинг рифампицинга чидамли тури аниқланганлиги сабабли, II қатор силга қарши препаратлар буюрилди. Касалликнинг фаол даврини қисқартириш ва ретровирусга қарши препаратларни эртароқ бошлаш мақсадида силга қарши препаратлари билан бир вақда, 32(24,8%) беморларга некрэктомия, 81(63,7%) беморларга лимфаденоэктомия, 14(11,4%) беморларга лимфадисекция (фасциал-футляр кесиш) операциялари ўтказилди. ОИВ-инфекцияли беморларда бўйин ва жағ ости соҳаларида тарқалган лимфаденопатияни силга қарши препаратлар билан биргаликда қўлланган лимфадисекция усули самарали бўлиб, беморларни тезроқ соғайишига ва стационар даволаниш муддатини 1-1,5 ойга қисқартирди. Шунини айтиб ўтиш керакки, 81(63,7%) лимфаденоэктомия ўтказилган беморлардан 17(13,7%) нафарида қайта лимфаденоэктомия муолажасини ўтказишга тўғри келди.

ОИВ фонида силга қарши препаратлар препаратларини қабул қилган беморларда(n=101) 32% дагина дориларга ноҳўя таъсири сезилди, жумладан аллергодерматит, артрит, ва иштаханинг йўқолиши.

ОИВ-инфекцияли 76 беморга ретровирусга қарши препаратлар сифатида I қатор 3ТС+AZT+EFV; 3ТС+ABC+EFV, TDF+TCF+EFV; ва 63 беморга II қатор TDF+TCF+EFV; 3ТС+ABC+LPR/RTV; 3ТС+d4t+NVP ретровирусга қарши препаратлар схемалари қўлланилди.

Сил лимфаденитининг клиник фаол даврининг тугашига кўра, даволашнинг 30-40 кунларидан бошлаб 19 нафар беморга, 52-60 кунларидан бошлаб 33 нафар беморга, 68-80 кунларидан бошлаб, 24 нафар беморга терапияга ретровирусга қарши препаратлари кўшилди. ОИВ-инфекцияли сил лимфаденит 101 нафар беморлардан 11 нафарида ретровирусга қарши препаратларнинг ноҳўя таъсири туфайли препарат тўхтатилди.

Силсиз ОИВ-инфекцияли лимфаденит 59 нафар беморларда аниқланган оппортунистик касалликлари даволаниб, ретровирусга қарши препаратлар тайинланди.

Беморларда ретровирусга қарши даволашдан аввал CD4+ ҳужайра сони ва вирус юкламаси, қоннинг биокимёвий ва клиник кўрсаткичлари аниқланди ретровирусга қарши препаратлар самарасини баҳолаш учун даволашдан 4 ой ўтиб беморлар қайта текширилди.

Кузатувдаги ҳар бир гуруҳда ОИВ-инфекцияли сил лимфаденит ва ОИВ/ЛАП) 3 кичик гуруҳ пайдо бўлди: А- кичик гуруҳ беморлар ретровирусга қарши препаратларнинг яхши самараси клиник-лаборатор кўрсаткичларининг ОИВ-инфекцияли сил лимфаденит 59,4% беморларда ва ОИВ-инфекцияли лимфаденит 38,9% беморларда ижобий динамикаси қайд этилди; В- кичик гуруҳ салбий динамика билан, ретровирусга қарши

препаратлар белгилангандан кейин беморлар аҳволи кескин ёмонлашди, шу сабабли ОИВ-инфекцияли сил лимфаденит 11,8% беморларда ва ОИВ-инфекцияли лимфаденит 13,5% беморларда препарат тўхтатилди; С-кичик гуруҳ беморлари ретровирусга қарши препаратларни ҳаётий кўрсатмалар бўйича қабул қилишди, ретровирусга қарши препаратлар белгилангандан кейин беморларнинг аҳволи кескин ёмонлашиб, ОИВ-инфекцияли сил лимфаденит 28,7% ва ОИВ-инфекцияли лимфаденит 47,4% беморларда летал натижа кузатилди.

ОИВ-инфекцияли силли лимфаденит А кичик гуруҳ беморларида даволашдан кейин $CD4^+$ -хужайра кўрсаткичлари 1,7 марта ошди ($116,1 \pm 10,95$ ва $202,1 \pm 21,4$ мос равишда, $P < 0,001$), бу натижа ретровирусга қарши препаратларнинг самарадорлиги ҳақида гувоҳлик беради. Аксинча, В кичик гуруҳ беморларида даволагандан кейин $CD4^+$ -хужайра кўрсаткичлари 1,4 марта пасайди ($97,1 \pm 14,79$ ва $71,8 \pm 6,68$; мос равишда).

ОИВ-инфекцияли лимфаденит А кичик гуруҳ беморларида даволашдан кейин $CD4^+$ -хужайра кўрсаткичлари 1,8 марта ошди ($101,0 \pm 15,60$ ва $178, \pm 19,85$ мос равишда, $P < 0,001$), бу эса даволашнинг самараси ҳақида гувоҳлик беради. Аксинча, В кичик гуруҳ беморларида даволагандан кейин $CD4^+$ -хужайра кўрсаткичлари 1,4 марта пасайди ($75,4 \pm 10,19$ ва $64,6 \pm 9,11$; мос равишда).

Ҳар бир гуруҳ лаборатор кўрсаткичларни таҳлил қилганда, А кичик гуруҳда вирус репликациясининг йўқ бўлиши кузатилган. Таққосланаётган хар иккала оғир иммуносупрессияли С кичик гуруҳнинг II гуруҳ ОИВ-инфекцияли лимфаденит беморларида 28(47,5%) юқори летал натижа қайд этилиши, бу гуруҳ беморларида онкологик ҳамроҳ касалликларнинг кўп учраганлиги билан изоҳланади.

ОИВ-инфекцияли беморларда ретровирусга қарши препаратларига олинган турлича натижалар сабабларини ўрганиш мақсадида, хар бир организмнинг дори препаратларига чидамлилиқ генетик омилини аниқлаш борасида тадқиқот олиб борилди. Организмда дориларнинг фармакологик самарасини таъминловчи MDR1 геннинг C3435T полиморф маркери ёрдамида, 60 нафар ОИВ-инфекцияли беморларни генотиплаш ўтказилди. Натижада, ретровирусга қарши препаратларига бардошли ТТ – (55%) генотиплар, СТ – ўрта бардошли (31%) ва СС – дориларга сезувчан генотиплар(14%) аниқланди.

Аниқланган генетик хусусиятлар асосида, ОИВ-инфекцияли беморларни даволашда ретровирусга қарши препаратларининг 3ТС+AZT+EFV схемаси тавсия этилди. СС генетик гуруҳига мансуб бўлган 23(38,3%) нафар ОИВ-инфекцияли беморларда тавсия этилган ретровирусга қарши препаратнинг барча схемаларига ножўя таъсири сезилмади. ТТ ва СТ генотиплар вакиллари бўлган 37(61,6%) беморда самарали ретровирусга қарши препаратлар схемасини аниқлаш мақсадида Р-гликопротеин миқдори текширилди. Р-гликопротеин MDR1 геннинг эксперсс маҳсули бўлиб, хужайрага кирган дори препаратларини ўзлаштириш ёки сиқиб чиқариш хусусиятига эга. Қонда Р-

гликопротеиннинг фаоллиги ва вирус юкламасининг юқорилиги, ретровирусга қарши препаратларининг самарасизлигини кўрсатди.

Натижада, ЗТС+AZT+EFV схемаси тайинланганда ТТ ва СТ генотипли 37 бемордан 29,7% самарали натижа қайд этилди. ЗТС+ABC+EFV схемасини қабул қилган беморларда эса, 64% ижобий динамика кузатилди.

Таркибида тенофовир препарати бўлган TDF+ТСF+EFV ретровирус препаратлари схемасини қабул қилганда 10,8 % беморлардагина препаратга нисбатан ноҳўя таъсир сезилмади, қолган беморларда нефротоксик белгилар кузатилди. Бу беморларда танланган даволаш схемасининг самарасизлиги қондаги Р-гликопротеиннинг фаоллиги билан исботланди. Ретровирусга қарши препаратлари орасида энг самарали вирусга қарши схема ЗТС+ABC+ EFV деб топилди. Тадқиқотларимиз, самарали ретровирусга қарши препаратлар схемасини, ҳар бир беморга ўзининг шахсий генетик омили асосида танлаш зарурлигини исботлади.

Шундай қилиб, ОИВ-инфекциясининг профилактикаси ва терапияси ютуғининг гарови на фақат ўз вақтида ва аниқ қўйилган ташхис, балки одам генетик омилига асосланган тўғри ва ўз вақтида танланган ва башорат қилинган ретровирусга қарши препаратлар ҳисобланади. MDR1 геннинг С3435Т полиморф маркери бўйича аниқланган генотиплар дориларни қўллашда самародорликни ва ҳавфсизликни оширади ва фармокологик жавобнинг хусусиятини башорат қилади. Шунинг ҳам таъкидлаш керакки, ОИВ-инфекцияси бўлган асосий гуруҳ (101 сил лимфаденити) орасида 22 силли лимфаденит беморда лаборатор ва морфологик усуллар билан сил микобактерияси топилмади. Анамнез, клиник-лаборатор кўрсаткичларни ҳисобга олиб, 22 беморга клиник сил лимфаденити ташхиси қўйилди ва I силга қарши препаратлар билан 2 тип терапия ўтказилди. Умумий аҳволи яхшилангандан сўнг, даволанишга ретровирусга қарши препаратлар қўшилди. Ассоциацияланган даволаш фонидида кузатувдаги беморларнинг умумий аҳволларини яхшилангани кузатилди, лаборатория кўрсаткичлари меъёрлашди ва сил лимфаденити ташхиси динамикада силга қарши терапиядан сўнг клиник исботланди.

ХУЛОСАЛАР

«ОИВ-инфекцияли беморларда ташқи лимфа тугунлар силнинг диагностикаси ва даволашга ёндашишни оптималлаш» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги ҳулосалар қилинди:

1. Кузатувдаги ОИВ-инфекцияли беморларда сил лимфаденитини ташхислаш учун лаборатор усулларнинг: балғамни бактериоскопия усулида сил таёқчаси 17,8%; Gene-Xpert (ПЗР) усулида 28,5% сил микобактерияси топилиб, шундан рифампицинга чидамлиги 50,%; патологик ажралмаларни туберкулин ва диаскин-тест реакцияси 59,4% и

56,0% самарасизлиги ва 22% ҳолатдагина ўпкадаги силни рентгенологик аниқланди.

2. Патологик материалларнинг гистологик манзараси (сил жараёни лимфа тугунларда носпецифик типдаги гиперплазия ҳолида кўринди. Бу ҳолатларда гранулематоз реакция йўқ бўлиб, бирор бир кўриш майдонида алоҳида ўзига хос вал ҳосил қилмаган эпителиоид ҳужайраларни ёки некроз периферияси бўйича бир иккита Пирогов-Лангханс гигант ҳужайрасини аниқлаш мумкин) ўрганилиб, бу реактив лимфаденитлардан гистологик текширилганда 50%, иммуногистохимёвий усул билан 83,8% сил микобактерияси топилди. Шундан 70% ҳолатда сил микобактерияси билан бир вақтда ЦМВ, ПЦП, ВЭБ аниқланди.

3. ОИВ-инфекцияли беморларда сил лимфаденопатиясини башорат қилувчи мезонлари, жараённинг клиник белгиларини кучли интоксикацион синдром, узоқ муддатли иситма, терлаш, озиб кетиш, тез-тез ич кетиш, ҳолсизлик билан кечиши, коннинг умумий тахлилида, гемоглобин, эритроцит, лимфоцит ва тромбоцитларнинг кескин камайиши ва эритроцитлар чўкиш тезлигининг юқорилиги, патологик материалларнинг бактериологик (80,0% сил микобактерияси), ИГХ усулларнинг (83,8%) самараси ва ички аъзоларнинг ёрдамчи УТД ва МСКТ текширувлари информативлиги асосида диагностик алгоритм ишлаб чиқилди ва умумий тиббиёт тармоқларига жорий этилди.

4. По мере прогрессирования лимфаденопатии у ВИЧ-инфицированных больных без и с ТБ на фоне лейкопении и лимфопении отмечено нарастающее снижение CD3+, CD4+, CD25+ лимфоцитов, постепенное снижение ЕК (CD16+), рост CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, CD95+-лимфоцитов, В-лимфоцитов (CD20+) и основных классов иммуноглобулинов сыворотки крови.

5. Ретровирусга қарши даволашни эрта бошлаш ва беморларни стационар даволанишини қисқартириш мақсадида силга қарши препаратлар билан биргаликда 32 (24,8%) беморларга некрэктомия, 81 (63,7%) лимфаденоэктомия, 14(11,4%) лимфадисекция (фасциал-футлярное иссечение) хирургик методи қўлланилди. Силга қарши терапия фониди силли ташқи лимфаденит беморларни даволашда, қўлланилган фасциал-футляр лимфадисекция методи самарали бўлиб, беморларнинг стационар даволаниш муддатини 30-40 кунга қисқартирди.

6. ОИВ-инфекцияли 60 (100%) беморларда РҚТ дан олдин генетик тест ўтказилганда, ТТ- бардошли генотип 55%, СТ- ўрта бардошли генотип 31% ва СС- дори таъсирига сезувчан генотип 14% аниқланди. ОИВ инфекцияли беморлар учун MDR1 геннинг полиморф С3435Т маркери асосида аниқланган генотиплар асосида РҚТ препаратларининг самарадорлигини, хавфсизлигини башорат қилиб, шахсий ретровирусга қарши препаратлар схемасини аниқлаш ва имконини яратади.

7. Беморларнинг қабул қилаётган РҚТ дори схемаларининг самарасизлиги MDR1 геннинг воситачи маҳсули - Р-гликопротеин оксиланинг фаоллиги ва ОИВ юкламасининг қондаги миқдорини

текшириш ёрдамида аниқланди. Натижада, хозирги кунда республикамизда беморларнинг силга қарши препаратлар билан бирга, РҚТ қабул қилаётган препаратлари ичида Абакавир препаратли дори схемаси энг самарали бўлиб, ножўя таъсирлари сезилмади. Таркибида тенофовир препаратини сақловчи РҚТ дори схемалари силга қарши препаратлар билан бирга берилганда юқори нефротоксик ножўя самараси аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06. 2017.Tib.30.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ И
ПУЛЬМОНОЛОГИИ**

ФАЙЗУЛЛАЕВА ДИЛФУЗА БАХАДИРОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ТУБЕРКУЛЕЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У
ВИЧ ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ**

**14.00.26 – Фтизиатрия
14.00.10 – Инфекционные болезни**

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.4. DSc/Tib217.

Докторская диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Фтизиатрии и пульмонологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице по адресу (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet».

Научный консультант:	Тилляшайхов Мирзагалёб Нигматович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Садиков Абдувахит Садикович доктор медицинских наук, профессор Мусабаев Эркин Исакович доктор медицинских наук, профессор Худайкулова Гулнара Каримовна доктор медицинских наук, доцент
Ведущая организация:	Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита докторской диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.27.06. 2017.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109. г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+998 71) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за № ____). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 г.
(реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2019 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

Т.А.Даминов,
председатель научного
семинара при Научном совете по
присуждению ученых степеней,
д.м.н., профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Туберкулез у больных с вирусом иммунодефицита человека является самой частой оппортунистической инфекцией, особенно важной клинической проблемой считаются внелегочные формы туберкулеза. В настоящее время по данным ВОЗ «... в мире зарегистрировано более 36,7 миллион ВИЧ-инфицированных больных, у которых развивается туберкулез, превышая в 20–37 раз показатели больных без ВИЧ инфекции ...»⁴. Диагностика затрудняется и тем, что туберкулез, развивающийся на стадии СПИДа, носит внелегочный характер поражения, т.е. встречается в виде персистирующей генерализованной лимфаденопатии.

В мире большое внимание уделяется исследованиям, направленным на эпидемиологию, диагностику, клинику, генетическим особенностям и повышению эффективности терапии. Среди проводимых исследований особое значение придается изучению развития и разгара туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, вопросам ранней диагностики, лечения и уменьшения осложнений. По данным UNAIDS, 60% туберкулезных лимфаденитов у ВИЧ-инфицированных приводят к смерти вследствие несвоевременной диагностики. Особое значение среди проводимых исследований имеют дифференциация особенностей клинической и лабораторной диагностики, определение прогностических признаков туберкулеза, развивающегося на разных стадиях ВИЧ-инфекции, а также выбор оптимального лечения, разработка диагностических подходов, направленных на предупреждение прогрессирования ВИЧ-инфекции.

На сегодняшний день в нашей стране особое внимание уделяется усовершенствованию системы здравоохранения и оказанию социальной помощи населению, в том числе, своевременному выявлению, организации высококвалифицированной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным лицам и предупреждению распространения вируса. Согласно Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям дальнейшего развития Узбекистана на 2017–2021 годы в сфере повышения уровня оказания медицинских услуг обозначены следующие задачи, как «... по повышению доступности и качества специализированной медицинской помощи, своевременной диагностики, лечения и профилактики распространения инфекционных заболеваний среди населения ...»⁵. В этом направлении, углубление и расширение исследований по снижению смертности ВИЧ-инфицированных и повышение качества их жизни, путем пропаганды новых подходов к диагностике и лечению ВИЧ-инфекции приобретают значительную роль.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам обозначенным в Указе Президента Республики

⁴ Global AIDS Update, UNAIDS, 2016. (Объединенная Программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу).

⁵ Указ Президента РУз № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 07.02.2017.

Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 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, в Постановлении Кабинета министров № 62 «О дополнительных мерах по снижению заболеваемости туберкулезом в республике Узбекистан на 2011–2015 гг.» от 5 марта 2011 года и в «Стратегической Программе по противодействию распространению ВИЧ-инфекции в Республике Узбекистан на 2013–2017 гг.» от 13 марта 2014 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 диссертации⁶. Научные исследования, направленные на оптимизацию подходов диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных больных, проводятся на базе ведущих мировых центров и высших учебных заведений, в том числе: University of Cape Town (Южная Африка); Universidad Continental (Перу); Bingham University (Нигерия); Universidade Federal de Goiás (Бразилия); Université Libre de Bruxelles (Бельгия); University of Zimbabwe (Зимбабве); Universidade de Pernambuco (Бразилия); в Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза РАМН, в Первом МГМУ им. И.М.Сеченова, в Национальном медицинском исследовательском центре Фтизио-пульмонологии и инфекционных заболеваний МЗ РФ, Казанском государственном медицинском университете, в Воронежском государственной медицинской академии, Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте Фтизио-пульмонологии (Российской Федерации), Центр экстренной пульмонологии (Украина), Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз (Узбекистан).

В результате научных исследований, направленных на оптимизацию диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных больных получены следующие научные данные: доказано развитие почечной комы и повышение уровня мочевины и креатинина в крови при систематическом применении АРВ; доказана терапевтическая эффективность препарата Beda Quiline препаратов у больных с ВИЧ/туберкулезом (University of California, США); при лечении

⁶ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведен на основании www.uct.ac.za, www.ucontinental.edu.pe, www.binghamuni.edu.ng, www.ufg.br, www.ulb.ac.be, www.ub.bw, www.uz.ac.zw, www.upe.br, www.fudan.edu.cn, www.unsw.edu.au и др. источников.

больных ВИЧ/туберкулезом (University of Cape Town, Южная Африка); у больных с ВИЧ/туберкулезом научно доказано, что изменение ИМТ (индекс массы тела) приводит к снижению степени Lipocalin-2 (Universidad Continental, Перу; University of Ferrara, Италия); эффективность применения своевременной диагностики и применение АРВ препаратов с целью снижения инфицированности и смертности от ВИЧ (University College London, Великобритания); доказана необходимость широкого применения системы профилактики и лечения при пересадке органов во избежание заражения ВИЧ-инфекцией (University of Washington, США); обоснована высокая важность скрининговой системы для повышения эффективности лечения больных ВИЧ/туберкулезом (University of Botswana, Ботсвана); разработана система оптимизации подходов к диагностике и лечению туберкулеза периферических лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных больных (РСНПМЦ Фтизиатрии и пульмонологии, Узбекистан).

В настоящее время в мире выполняются ряд приоритетных исследований по вопросам лечения и предупреждения осложнений у ВИЧ-инфицированных лиц; осуществляются исследования по разработке современной системы диагностических критериев, основанных на своевременном выявлении оппортунистических инфекций; оценке эффективности традиционных методов диагностики при атипичном течении туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции; разработке современных методов диагностики; разработке критериев прогнозирования эффективности антиретровирусного лечения, т.е. по оценке определения резистентности антиретровирусных препаратов; выявление причин побочных явлений АРВ препаратов; изучение отдельных генетических факторов, влияющих на эффективность АРВТ у ВИЧ-инфицированных; усовершенствование системы разработки мероприятий по профилактике развития оппортунистических инфекций.

Степень изученности проблемы. Проводимые на современном этапе исследования подтверждают, что на последних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулез развивается в виде внелегочных форм, в частности в лимфатических узлах (Пантелеев А.М., Бабаева И.Ю., 2012; Зимина В.Н., 2009; Беллендир Э.Н., Тумаш О.Л., 2017). В данном случае традиционные методы диагностики неинформативны, что усложняет своевременную диагностику заболевания. По данным исследователей туберкулезная гранулема, выявляемая при гистологическом исследовании, имеет одни и те же морфологические изменения при многих патологических процессах, что может привести к гипердиагностике ТБ/ЛАП. С другой стороны, в ряде случаев явный туберкулезный процесс проявляется в лимфатических узлах в виде гиперплазии неспецифического типа, что является причиной гиподиагностики туберкулеза. Атипичная рентгенологическая картина, отсутствие бацилловыделения, отрицательные туберкулиновые пробы усложняют подтверждение ташхиса туберкулезного лимфаденита. В настоящее время с целью предотвращения иммунодепрессии единственным методом лечения является антиретровирусная терапия. С целью сохранения

восстановительного потенциала иммунной системы, целесообразно назначение АРВТ с уровня СД4-лимфоцитов выше 350 кл/мкл. В мировой литературе широко освещены исследования по факторам, влияющим на эффективность АРВ препаратов (Кравченко А.В., 2008; Рахманина Н.Ю., 2012; Захарова Н.Г., 2013; Richman D.D., 2004; Bertagnolio S. et al, 2008; Wolfe D. et al, 2010). Взаимовлияние и взаимозависимость ВИЧ/ТБ привлекают внимание широкого круга исследователей. В Узбекистане недостаточно изучено раннее выявление, диагностика и лечение туберкулеза лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных больных. Наличие нескольких сопутствующих заболеваний, встречающихся почти у всех ВИЧ-инфицированных больных, усложняют диагностику и лечение. Обследование больных ограничивается флюорографией легких и бактериоскопией, являющиеся не достаточными для диагностики туберкулезного лимфаденита. Назначение АРВТ на фоне нераспознанного туберкулезного лимфаденита бывает не только неэффективным, но и приводит к еще большему ухудшению состояния больного. Вместе с тем остается спорным вопрос причины неэффективности АРВ препаратов, отсутствие роста СД4 клеток в виде ответа на АРВТ.

В последнее время в содружестве независимых государств проведен ряд научных исследований посвященных проблеме ВИЧ-инфекции. (Турсунов Р.А., 2017; Тимонова М.С., 2011; Олейник А.Ф., 2017; Байжанов А.К., Мусабаев Э.И. 2018). По данным исследователей, самым важным в повышении эффективности АРВ препаратов является своевременное лечение оппортунистических инфекций и соблюдение приверженности к АРВТ. Вместе с тем, как утверждают исследователи, причиной неэффективности антиретровирусных препаратов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (когда количество СД4 ниже 100 кл/мкл) является развитие генерализованной туберкулезной лимфаденопатии в качестве оппортунистической инфекции, являясь также основной причиной летальных исходов.

Изложенные выше мнения показывают необходимость внедрения методов ранней диагностики наряду с оптимизацией методов диагностики туберкулеза лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных больных, а также совершенствование научно обоснованных методов определения генетических особенностей больных, влияющих на эффективность АРВТ.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках проектов Республиканского Специализированного научно-практического медицинского центра Фтизиатрии и пульмонологии по плану научно-исследовательской работы «Усиление контроля за ВИЧ в Узбекистане, расширение масштабов деятельности по борьбе с ВИЧ в Узбекистане, особо сфокусированное на группах высокого риска» по гранту Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией (UZB-H-RAC)

Цель исследования: Оптимизация подходов к диагностике и лечению туберкулеза периферических лимфатических узлов у ВИЧ инфицированных больных

Задачи исследования:

оценить информативность микроскопических, бактериологических, генно-молекулярных, гистологических, рентгенологических методов исследования, а также диагностическую значимость и специфичность реакции Манту и диаскин теста при диагностике туберкулеза лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных больных;

определить морфологические и гистохимические особенности при диагностике туберкулезной лимфаденопатии у ВИЧ-инфицированных больных;

провести сравнительный анализ клинических и диагностических особенностей туберкулеза периферических лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных и разработать прогностические критерии эффективности лечения;

определить эффективные методы лечения и оптимальные схемы АРВ терапии у больных туберкулезной лимфаденопатией с ВИЧ-инфекцией;

определить влияние генетических факторов на эффективность АРВТ у ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезной лимфаденопатией.

Объектом исследования явились 160 больных с ВИЧ инфекцией, состоящих на «Д» учете в Республиканском Центре по борьбе со СПИДом и 99 больных с туберкулезным лимфаденитом без ВИЧ-инфекции, получающих лечение в РСНПМЦФиП.

Предметом исследования явились кровь, мокрота, кал, моча, гной и патологический биоматериал, полученные из лимфатического узла для диагностики туберкулеза у наблюдаемых больных.

Методы исследования. Для выполнения исследования были использованы: общеклинические, биохимические, серологические, бактериологические, иммунологические, вирусологические, молекулярно-генетические, гистологические, гистохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определена диагностическая ценность традиционных и современных методов диагностики клинических особенностей туберкулезного лимфаденита у пациентов с инфекцией первого вируса иммунодефицита человека;

доказаны эффективность иммуногистохимических методов диагностики бактериальных микобактерий в биологических субстратах;

разработан диагностический алгоритм диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов;

разработаны комплексные методы лечения периферических лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных пациентов;

определены генетические факторы, влияющие на эффективность антиретровирусных препаратов и разработаны генетические критерии для прогнозирования эффективности лечения.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

определены клинико-лабораторные особенности характерные туберкулезному лимфадениту встречающиеся у ВИЧ-инфицированных лиц; доказана информативность иммуногистохимических методов исследования при диагностике туберкулеза лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных больных;

разработан алгоритм ранней диагностики туберкулеза лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных больных;

доказана эффективность применения хирургического (фасцио-фулярной лимфадисекции) метода, одновременным лечением с АРВТ больных туберкулезом лимфатических узлов на фоне ВИЧ инфекции;

предложены оптимальные схемы антиретровирусной терапии на основании выявленных ТТ – устойчивый, СТ – среднеустойчивый и СС – чувствительный генотипов к лекарственным препаратам ВИЧ-инфицированных больных.

Достоверность результатов исследования. Достоверность теоретических подходов и методов исследований с методологической точки зрения, современность методов, достаточность количества больных доказано использованными в исследовании взаимодополняющими клиническими, биохимическими, серологическими, бактериологическими, иммунологическими, молекулярно-генетическими, гистологическими, иммуногистохимическими и статистическими методами анализа. Применение различных методов диагностики в проведении исследования позволило определить важные особенности туберкулезного лимфаденита у ВИЧ-инфицированных, полученные результаты и выводы подтверждены уполномоченными организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научное исследование, проведенное с целью оптимизации подходов диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных больных, создало почву для проведения более глубоких научных исследований по республике. Значение традиционных и современных методов диагностики, одновременное применение иммуногистохимических, иммунологических, серологических и биохимических методов исследования, индивидуальные генетические факторы ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезным лимфаденитом и взаимоотношения ответной реакции организма самого больного на АРВТ характеризуется открытием новых аспектов патогенеза данной патологии. Предложение оптимальной схемы АРВТ на основе выявленных ТТ – устойчивый, СТ – среднеустойчивый и СС – чувствительный генотипов у ВИЧ-инфицированных пациентов, характеризуется повышением эффективности лечения и улучшением качества жизни больных.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов по научному обоснованию оптимизации диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов у пациентов с ВИЧ:

утверждены методические рекомендации «Методы диагностики и дифференциальной диагностики ВИЧ-ассоциированного туберкулеза»

(заключение № 8н-д/160 Министерства здравоохранения Республики Узбекистана от 11 июля 2018 года). Данные методические рекомендации позволили предоставлять механизм для улучшения диагностики и лечения ВИЧ-ассоциированного лимфаденита;

утверждены методические рекомендации «Тактика лечения пациентов с оппортунистическими инфекциями», «Тактика лечения больных ВИЧ и туберкулезом», «Тактика лечения больных ВИЧ и гепатитом В» (заключение № 8н-д/160 Министерства здравоохранения Республики Узбекистана от 11 июля 2018 года). Данные методические рекомендации были разработаны в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения № 81 «О введении национальных клинических протоколов по ВИЧ-инфекции» от 4 марта 2015 года;

утверждены методические рекомендации «О введении национальных протоколов по ВИЧ-инфекции», разработан Национальный клинический протокол о подготовки приказа Министерства здравоохранения № 277 от 30 апреля 2018 года (заключение № 8н-д/160 Министерства здравоохранения Республики Узбекистана от 11 июля 2018 года). Данный приказ послужил основой для оптимизации диагностики и лечения периферических лимфатических узлов в сочетании с оппортунистическими заболеваниями у пациентов с ВИЧ.

Полученные результаты исследования по оптимизации диагностического и лечебного подходов к периферическим лимфатическим узлам у пациентов с ВИЧ внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в деятельность Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Фтизиатрии и пульмонологии, Республиканский центр по борьбе со СПИДом, Ташкентский городской и Ташкентский областной противотуберкулезный диспансеры (заключение № 8н-з/223 Министерства здравоохранения Республики Узбекистана от 4 декабря 2018 года). Внедрение основных результатов исследования позволило улучшить организации диагностики и лечения ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезом периферических лимфатических узлов.

Апробация результатов исследований. Результаты данного исследования были обсуждены на 10 научных конференциях, в частности на 4 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 36 научных работ, из них 14 статей в научных изданиях рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 12 – в республиканских и 2 – в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 183 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации «**Современное состояние и проблемы диагностики туберкулеза лимфатических узлов у больных с ВИЧ-инфекцией**» проанализированы современные данные об эпидемиологии ВИЧ-инфекции и туберкулезного лимфаденита, клиническое течение, диагностика и дифференциальная диагностика, лечение, индивидуальные генетические факторы пациентов, влияющие на патогенез и терапию туберкулезной лимфаденопатии у больных с ВИЧ-инфекцией. По изучаемой проблеме на основании литературных данных выявлены вопросы, не нашедшие своего решения и требующие детального изучения, обоснована актуальность работы и необходимость разработки выбранной темы.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы по оптимизации диагностики и лечения туберкулезной лимфаденопатии у больных с ВИЧ-инфекцией**» дается описание исследований проведенных в период 2013–2018 годы в клиниках Республиканского центра по борьбе со СПИДом и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Фтизиатрии и пульмонологии.

В работе представлены данные результата исследования 259 больных лимфаденопатиями без (n=99) и с ВИЧ-инфекцией (n=160), которые подразделены на разные группы исследования в зависимости от задач исследования (таблица 1).

Таблица 1

Этиологическая структура обследованных пациентов

Лимфаденопатии	Количество больных
Туберкулезная лимфаденопатия с ВИЧ-инфекцией	101(38,9%)
Туберкулезная лимфаденопатия без ВИЧ-инфекции	99(38,2%)
Нетуберкулезная лимфаденопатия с ВИЧ-инфекцией	59(22,7%)
Всего	259(100%)

В исследовании использованы методы рекомендованные ВОЗ. Кровь, мокрота и другие патологические материалы, взятые у больных обследованы с помощью бактериологических, иммунологических, серологических, гистологических, иммуногисто-химических (ИГХ), молекулярно-генетических методов исследования. Ташхис «ВИЧ-инфекция» верифицирован в лабораторном комплексе Республиканского Центра по борьбе со СПИДом на основании обнаружения в сыворотке крови обследованных пациентов специфических антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа (ИФА) и подтвержден методом иммуноблота (ИБ).

На фоне лечения у ВИЧ-позитивных больных вирусная нагрузка определена с помощью полимеразно-цепной реакции, определение количества CD4-клеток (Т-лимфоцитов) проводилось методом проточной цитофлуометрии. У больных, находящихся на стационарном лечении наряду с клинико-биохимическими анализами, с помощью ИФ и ПЦР метода выявлены оппортунистические инфекции, такие как: хронические вирусные гепатиты В, С, Д, ЦМВ, токсоплазмоз, герпетические инфекции. Определение грибковых оппортунистических инфекций проведено в бактериологической лаборатории центра с помощью культивирования флоры из патологических выделений (мокрота, гнойное отделяемое, мазки, кал, моча) на питательных средах (Сабуро). Для определения клинических стадий ВИЧ-инфекции у больных за основу взяты клинические протоколы по приказу № 81 Министерства здравоохранения от 04.03.2015.

В бактериологической лаборатории Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Фтизиатрии и пульмонологии с целью выявления ДНК микобактерий туберкулеза и определения чувствительности микобактерий к рифампицину проведены исследования люминесцентно-микроскопическим методом (бактериоскопия), общий анализа мокроты с одновременным посевом на жидкие (в системе MGIT-960 ВАСТЕС) и твёрдые среды Левенштейна-Йенсена. С целью выявления чувствительности микобактерий к рифампицину применен трехкратный анализ мокроты методом Gene-Xpert полимеразной цепной реакции (ПЦР). Больным проведены внутрикожная проба Манту (2 ТЕ n=180) и Диаскин-тест (n=100). В патоморфологической лаборатории Центра проведено гистологическое исследование патологического материала, взятого из периферических лимфатических узлов больных. При недостаточных результатах гистологических анализов, в патоморфологическом отделе РНПЦ Онкологии и радиологии проведены иммуногистохимические анализы. С целью определения этиологии лимфаденопатии в иммуногистохимических анализах использованы моноклональные антитела (*Myc. Tuberculosis mouse monoclonal antibody, clone 1.1/3/1, Vector; Monoclonal Mouse Anti-Cytomegalovirus, clone CCH2+DDG9, DAKO; Monoclonal Mouse Anti-Pneumocystis Jiroveci, clone 3F6, DAKO; Epstein-Barr virus, Novocastra*).

Морфологические изменения при туберкулезном воспалении тесно связаны с состоянием иммунной системы. В связи с этим, с целью первичного исследования иммунного статуса и выявления нарушений иммунной системы проведены исследования $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$, $CD16^+$ + 56^+ , соотношения $CD4^+/CD8^+$, цитокинов и сывороточных иммуноглобулинов. У больных при поступлении в стационар были проведены рентгенологическое и ультразвуковое исследования органов грудной клетки и брюшной полости, рентгенография и компьютерная томография. В динамике проводились клинико-биохимические анализы крови, клинический анализ кала и мочи.

В лаборатории фармакогенетики института биоорганики АН Уз проводились исследования по определению генетических факторов организма, влияющих на эффективность антиретровирусной терапии. На основе полученных данных, для ВИЧ-инфицированных больных составлены схемы АРВТ, с целью изучения эффективности лечения определялось количество Р-гликопротеина в крови. Высокие показатели Р-гликопротеина в крови указывают на неэффективность АРВТ. На основе этих данных больным предлагаются индивидуальные схемы лечения.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2016, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Статистическая значимость для качественных величин вычислялся с помощью χ^2 критерий (хи-квадрат) и z -критерий (Гланц С., 1998).

В третьей главе диссертации **«Оценка клинического течения, лабораторных и иммунологических факторов туберкулезной лимфаденопатии у больных без и с ВИЧ-инфекцией»** описывали клинические проявления, лабораторные, иммунологические, серологические и результаты инструментальных исследований больных туберкулезной лимфаденопатией без/с ВИЧ-инфекцией. При изучении распространенности процесса выявлено, что в обеих группах чаще поражались шейные лимфатические узлы (80,2% и 67,7% соответственно, $P < 0,05$) (таблица 2).

У больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезным лимфаденитом патологический процесс чаще достоверно локализовался в подмышечной, подчелюстной и паховой областях ($P < 0,001$). Сочетанные поражения

лимфатических узлов в 1,8 раз чаще встречались у ВИЧ-инфицированных с туберкулезной ЛАП, чем среди больных без ВИЧ-инфекции (64,3% и 35,4% соответственно, $P < 0,001$).

Таблица 2

Локализация туберкулезной и нетуберкулезной лимфаденопатии у ВИЧ-инфицированных больных

Локализация лимфаденопатии	ВИЧ/ТБ/ЛАП, n=101		ТБ/ЛАП, n=99		χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
Шейные	81	80,2	67	67,7	4,07	<0,05
Подчелюстные	34	33,7	10	10,1	16,18	<0,001
Подмышечные	51	50,5	17	17,2	24,74	<0,001
Паховые	23	22,8	6	6,1	11,26	<0,001
Сочетанные	65	64,4	35	35,4	16,82	<0,001

Установлено, что при сравнительном анализе стадии заболевания наибольшее количество больных ТБ/ЛАП с ВИЧ-инфекцией страдало абсцедирующими (32,7%) и свищевыми (37,6%) стадиями заболевания.

У больных ТБ/ЛАП с ВИЧ-инфекцией продолжительностью болезни до 1 года были в 1,6 раза чаще, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции (94,1% и 59,6% соответственно, $P < 0,001$). У больных ТБ/ЛАП с ВИЧ-инфекцией чаще чем у больных без ВИЧ-инфекции начало заболевания протекало с увеличением периферических лимфатических узлов, сильной интоксикацией и такими симптомами, как длительная лихорадка неясной причины, похудание, потливость, беспричинная диарея.

Наиболее частой сопутствующей патологией при ВИЧ-ассоциированной ТБ/ЛАП были хронические вирусные гепатиты В и С (68,3%), кандидоз ротовой полости (39,6%), заболевание почек (36,6%), нервной системы (27,7%).

Таблица 3

Частота сопутствующих заболеваний у больных с ЛАП и ВИЧ-инфекцией

Сопутствующие заболевания	ВИЧ/ТБ/ЛАП, n=101		ТБ/ЛАП, n=99		χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
Вирусные гепатиты В и С	67	66,3	12	12,1	61,49	<0,001
Почечная патология	37	36,6	8	8,1	23,37	<0,001
Кандидоз	40	39,6	0	0,0	49,01	<0,001
Болезни ЖКТ	19	18,8	14	14,1	0,79	>0,05
Неврологические заболевания	28	27,7	9	9,1	11,51	>0,05
Болезни дыхательной системы	20	19,8	7	7,1	6,94	<0,01

Пневмоцистная пневмония	39	38,6	0	0,0	47,49	<0,001
Онкологические заболевания	5	5,0	0	0,0	5,03	<0,05
ИППП	11	10,9	6	6,1	1,50	>0,05
Цитомегаловирус	25	24,8	5	5,1	15,22	<0,001

При сравнении обеих групп, эти сопутствующие заболевания достоверно чаще встречались у ВИЧ-ассоциированных больных. Среди сопутствующих заболеваний пневмоцистная пневмония (38,6%) и опухоли (5,0%) встречались только у больных ТБ/ЛАП с ВИЧ-инфекцией (таблица 3).

Напротив, у больных туберкулезной лимфаденопатией без ВИЧ-инфекции отрицательная реакция на туберкулин выявлены в 7,3 раза реже, чем у пациентов с ВИЧ-инфекцией (59,4% и 8,1% соответственно, $P < 0,001$).

При проведении пробы Манту с 2ТЕ в 59,4% случаев у пациентов ТБ/ЛАП с выраженным иммунодефицитом (количество CD4+лимфоцитов < 200 клеток/мкл) реакция на туберкулин была отрицательной (таблица 4).

Таблица 4

Данные пробы Манту с 2ТЕ у больных туберкулезной лимфаденопатией без/с ВИЧ-инфекцией

Результат пробы	ТБ/ЛАП/ВИЧ, n=101	ТБ/ЛАП, n=99
Положительная	15 (14,8±3,5)*	52 (52,5±5,0)
Гиперергическая	13 (12,9±3,3)*	23 (23,2±4,2)
Сомнительная	4 (4,0±1,9)	5 (5,1±2,2)
Отрицательная	60 (59,4±4,8)*	8 (8,1±2,7)
Не проводилось	9 (8,9±2,8)	11 (11,1±3,1)

Примечание: * – различие достоверны между пациентами ТБ/ЛАП и с ВИЧ-инфекцией ($P < 0,001$).

Результаты наших диаскин-тест исследований показывают, что чувствительность теста не превосходит пробу Манту и в 56,0% случаев у пациентов туберкулезной лимфаденопатией с выраженным иммунодефицитом (количество CD4+лимфоцитов < 200 клеток/мкл) реакция на диаскин-тест была отрицательной (таблица 5).

Таблица 5

Показатели пробы диаскин-тест у больных туберкулезным лимфаденитом

Результат теста	ВИЧ/ТБ/ЛАП, n=50	ТБ/ЛАП, n=50
Положительный	13 (26,0±6,2)*	27 (54,0±7,0)
Гиперергический	7 (14,0±4,9)*	12 (24,0±6,0)
Сомнительный	2 (4,0±2,7)	3 (6,0±3,3)

Отрицательный	28 (56,0±7,0)*	8 (16,0±5,1)
---------------	----------------	--------------

Примечание: * – достоверность отличий у больных ТБ/ЛАП с ВИЧ и без ВИЧ ($P < 0,001$).

У больных ТБ/ЛАП с ВИЧ-инфекцией отмечены следующие изменения: сильный лейкоцитоз, резкое повышение СОЭ, снижение гемоглобина ($97,5 \pm 2,13$ и $111,9 \pm 1,66$ соответственно, $P < 0,001$), моноцитов ($0,7 \pm 0,11$ и $6,58 \pm 0,18$ соответственно, $P < 0,001$) и лимфоцитов ($17,0 \pm 0,37$ и $25,7 \pm 0,55$ соответственно $P < 0,001$) по сравнению с ТБ/ЛАП без ВИЧ-инфекции.

У ВИЧ-ассоциированных пациентов без/с ТБ/ЛАП биохимические показатели крови (АСТ и АЛТ крови, мочевины, креатинина крови и ЩФ) встречались достоверно выше, чем среди здоровых лиц ($P > 0,05$).

Анализ результатов исследования больных ЛАП без/с ВИЧ-инфекцией в зависимости от выраженности иммуносупрессии показывают, что количество CD4+ клеток в обеих группах были ниже 100 клеток/мкл и почти одинаковы. От выраженности иммуносупрессии больные ТБ/ЛАП были разделены на 5 групп: 1-я группа (48,5%) с количеством CD4+лимфоцитов < 50 клеток/мкл; 2-я группа (35,6%) – от 50 до 99 клеток/мкл; 3-я группа (22,8%) – от 100 до 199 клеток/мкл и 4-я группа (9,9%) – от 200 до 349 клеток/мкл. Анализ встречаемости больных ТБ/ЛАП в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции показал, что пациенты с IV стадией ВИЧ-инфекции выявлялись в 2,9 раза чаще, чем больные с III стадией (74,3% и 25,7% соответственно). Аналогично среди ВИЧ-ассоциированных больных ЛАП без ТБ, пациенты с IV стадией ВИЧ-инфекции также выявлялись в 3,5 раза чаще, чем больные с III стадией (78,0% и 22,0% соответственно). Рентгенологическая картина в группах ТБ/ЛАП без/с ВИЧ инфекцией несколько отличалась. В обеих группах легочный процесс был двусторонним с облитерацией полостей в случаях фиброзно-кавернозного туберкулеза, но при ТБ/ЛАП/ВИЧ-инфекцией запущенные формы встречается реже. Рентгенологическая картина проявлений туберкулеза на ранних стадиях ВИЧ-инфекции типична и не отличается от таковой у ВИЧ-отрицательных больных. У 40% больных выявляли значительное расширение корней легких за счет увеличения внутригрудных лимфатических узлов. Наличие фазы распада было выявлено у 40,4% больных (таблица 6).

Всем больным проведены рентгенологические исследования, а 149 больным – МСКТ. Из них, 86 (85,5%) ВИЧ/ТБ больных, 37 (37,3%) без ВИЧ/ТБ/ЛАП, 26 (44%) – ВИЧ/ТБ/ЛАП. Рентгенологическая картина ВИЧ-инфицированных значительно отличается от картины у не ВИЧ-инфицированных. У 25% ВИЧ-инфицированных при рентгенографии и у 75% при МСКТ выявлено увеличение внутригрудных и брюшных лимфатических узлов. У 34,6% ($n=101$) больных с ВИЧ и ТБ лимфаденитом и 14% ($n=99$) больных без ВИЧ и ТБ лимфаденитом выявлены деструктивные изменения в легких. При исследовании этих же больных на МСКТ воспаление в легких выявлено у 57,4% ($n=101$) больных с ВИЧ и ТБ лимфаденитом и 21,2% ($n=99$) больных без ВИЧ и ТБ лимфаденитом. 46 больным из 149 проведено МСКТ и грудной и брюшной полости. При этом у

30,2% больных с ВИЧ и ТБ лимфаденитом и 8% больных без ВИЧ и ТБ лимфаденитом выявлено увеличение мезентеральных лимфатических узлов.

Таблица 6

Показатели МСКТ грудной клетки у обследованных больных

Степень воспаления легких	ТБ/ЛАП, n=99		ВИЧ/ТБ/ЛАП/ n=101	
	R-графия грудной клетки	МСКТ грудной клетки	R-графия грудной клетки	МСКТ грудной клетки
Хронический бронхит	22(22,2%)	11(11,11%)	12(11,8%0	6(5,9%)
Генерализованная лимфаденопатия	0	5(5,05%)	4(3,9%)	15(14,9%)*
Лимфаденопатия грудной клетки	9(9,09%)	35(35,35%)	25(24,7%)	75(74,25%)*
Очаговый туберкулез легких	5(5,05%)	7(7,07%)	6(5,9%)	11(10,8%)
Интерстициальная пневмония.	4 (4,04%)	6(6,06%)	22(21,8%)*	3(2,9%)
Пневноцистная пневмония	0	0	0	11(11,8%)*
Кандидозная пневмония	0	0	1(0,9%)	9(8,9%)
Инфильтративная пневмония	1(1,01%)	3(3,03%)	1(0,9%)	4(3,9%)
Диссемированный туберкулез легких	4(4,04%)	6(6,06%)	4(3,9%)	18(17,8%)*
Кавернозный туберкулез легких	0	0	1(0,9%)	3(2,9%)

Примечание: * – достоверность отличий между больными с ТБ/ЛАП ($P < 0,001$).

Для определения микобактерии туберкулеза у больных с деструктивными поражениями легких при проведении бактериоскопии мокроты выявлено наличие бактерий у 17,8% больных с ВИЧ и ТБ лимфаденитом и 40% больных без ВИЧ и ТБ лимфаденитом. При обследовании методом Gene-Xpert (ПЦР), выявлено наличие бактерий у 28,5% больных с ВИЧ и ТБ лимфаденитом и 50% больных без ВИЧ, а также у 21% выявлена резистентность к рифампицину. При исследовании патологических выделений бактериологическим методом с помощью высевания мокроты на жидкие питательные среды MGIT-960 ВАСТЕС и сухие питательные среды Левенштейн-Йенсена у 80,3% больных с ВИЧ и ТБ лимфаденитом выделены микобактерии туберкулеза. Это показало эффективность метода МСКТ при деструктивных поражениях легких.

УЗИ больных с ВИЧ и ТБ лимфаденитом (n=101) и больных без ВИЧ и ТБ лимфаденитом (n=99) показало, что эхографическая структура лимфатических узлов не гомогенна, контуры не четкие, отек окружающих мягких тканей, интранодальный кистозный некроз и конгломерат, дистальное усиление рисунка и гиперэхогенные включения в виде короны вокруг лимфоузла (кальцинация вокруг казеозного некроза или воспаления). Наблюдалось расширение коркового слоя лимфоузла в 95% и снижение эхогенности в 41,0% случаев.

Клинико-иммунологическое обследование 22 пациентов с ТБ и 25 больных без ТБ показало низкий коэффициент общего количества лейкоцитов и лимфоцитов в обеих группах, а также установлено достоверное снижение среднего уровня относительного содержания Т-лимфоцитов у пациентов обеих групп с различной клинической стадией заболевания.

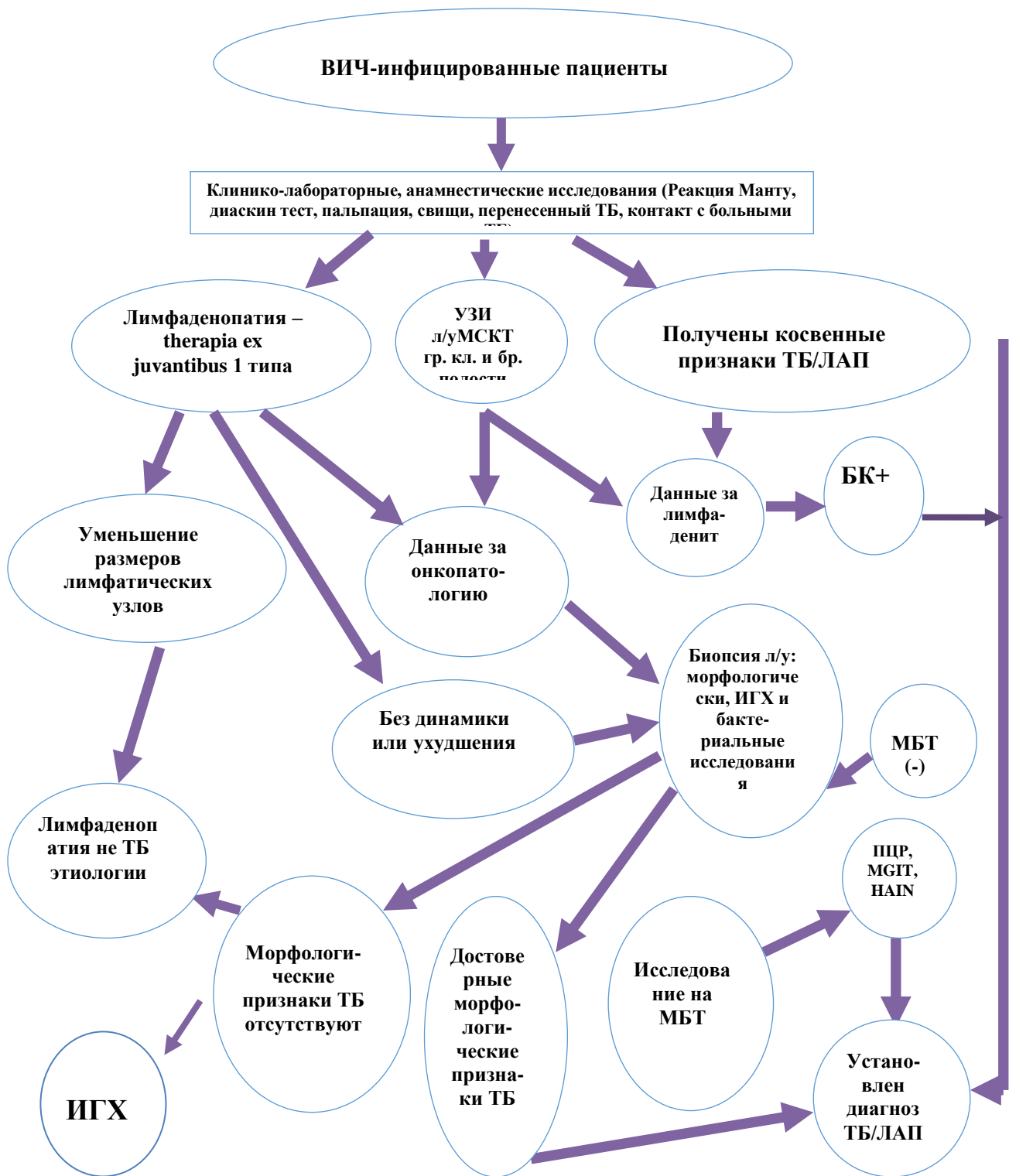


Рис. 1. Алгоритм диагностики ТБ/ЛАП у ВИЧ-инфицированных.

Снижение количества CD3⁺лимфоцитов отмечено у ВИЧ-инфицированных пациентов ТБ с 4-ой клинической стадией заболевания ($39,36 \pm 0,64\%$ и $62,09 \pm 1,23\%$ соответственно, $p < 0,01$). Исследование CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоцитов у ВИЧ/ЛАП пациентов, свидетельствуют в основном о выраженном дисбалансе субпопуляций иммунорегуляторных Т-лимфоцитов на фоне дефицита общего пула CD4⁺Т-лимфоцитов. Показано, что у ВИЧ/ЛАП пациентов с ТБ число CD16⁺ лимфоцитов меняется в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции и представляется интересным обнаруженный факт выраженного подавления НК-клеток.

Выявили глубокие нарушения иммунного статуса у ВИЧ/ЛАП пациентов с ТБ, включая депрессию пула Т-клеток хелперов на фоне более глубокого дефицита общей популяции Т-лимфоцитов в сочетании с выраженным увеличением содержания общего CD8⁺ в периферической крови. ВИЧ инфекция сопровождается не только снижением числа Т-лимфоцитов, но и их функциональной недостаточностью.

На фоне применения противотуберкулезных и АРВ-препаратов позитивные изменения, обусловленные повышением количества CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺лимфоцитов преобладают в группе больных, получающих АРВТ+ПТТ, при этом анализ показателей иммуноцитокинов показывает, что увеличение количества иммунорегуляторных Т-клеток и естественных киллерных клеток еще не доказывает нормализацию иммунного ответа и ликвидацию хронического воспалительного процесса. На основании полученных данных для своевременного выявления туберкулезного лимфаденита разработан алгоритм дифференциальной диагностики ТБ/ЛАП у ВИЧ-инфицированных больных.

В четвертой главе диссертации **«Особенности патоморфологических исследований туберкулезной лимфаденопатии у ВИЧ-инфицированных больных»** изучены морфологические и иммуногистохимические изменения в лимфатических узлах ВИЧ-инфицированных больных ТБ/ЛАП. При гистобактериологическом исследовании лимфатических узлов 60 (100%) ВИЧ-ассоциированных больных ТБ/ЛАП в 48,3% случаев выявлены МБТ и 38,3% реактивных лимфаденитов, также из 68 пациентов ТБ/ЛАП без ВИЧ-инфекции в 68 (100%) случаев обнаружены МБТ.

При морфологическом анализе лимфатических узлов пациентов туберкулезом без ВИЧ-инфекции, выявлены типичные признаки туберкулезного лимфаденита. При этом развивался как гранулематозный туберкулезный лимфаденит с формированием сливающихся эпителиоидно-гигантоклеточных гранул с казеозным некрозом и лейкоцитами в центре, так и субтотальный и тотальный казеозный лимфаденит. При прогрессировании туберкулезного лимфаденита выявили туберкулезный периаденит с формированием в перинодальной жировой клетчатке сливающихся гранул. Патогистологические исследования лимфатических узлов у пациентов с III стадией ВИЧ-инфекции в 12 случаев показали идентичную с предыдущей группой исследования морфологическую картину туберкулеза, а также в 23 случаях у пациентов с IV стадией ВИЧ-инфекции

наблюдали остро прогрессирующее течение туберкулезного процесса. В этих случаях практически отсутствовала гранулематозная реакция, в единичных полях зрения можно было обнаружить отдельные эпителиоидные клетки без формирования характерного вала или гранулем по периферии некроза и единичных гигантских клеток Пирогова-Лангханса. Также в лимфатических узлах выявили мелкие, стертые эпителиоидные гранулемы, с трудом различимые нечеткие стертыя тяжи из эпителиоидных клеток без формирования гранулем. В большинстве случаев (n=21) выявлены неспецифические лимфадениты с макрофагальной реакцией синусов и неходжкинская лимфома (n=7). Микропрепараты с реактивным лимфаденитом исследованы иммуногистохимическим методом, в результате чего в первой группе биоптатов найдены микобактерии туберкулеза в 83,3% случаях, а в 70% случаев сочетано микобактерии туберкулеза с прочими оппортунистическими инфекциями (ЦМВ инфекция, ПЦП, вирус Эпштейн-Барра). При исследовании n=21 биоптатов второй группы препаратов выявлено 70,9% вируса Эпштейн-Барра.

В пятой главе диссертации **«Сравнительная характеристика лечения ВИЧ-инфицированных больных без/с туберкулезной лимфаденопатией»** приводятся результаты изучения эффективности противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных ТБ/ЛАП (101), у ВИЧ-инфицированных больных (59) эффективности АРВТ в сравнении.

Для определения эффективности ПТП и результатов использования АРВТ в комплексном лечении ТБ/ЛАП у больных ВИЧ-инфекцией нами было изучено 160 пациентов. ВИЧ-инфицированные больные с туберкулезной лимфаденопатией сначала лечились в стационаре с ПТП. Из них у 31 (30,6%) выявлены рифампицин устойчивый штамм МБТ в связи с чем принимали ПТП II ряда. С целью сокращения пребывания в стационаре и раннего назначения АРВТ препаратов, 32 (24,8%) больным провели некрэктомии; 81 (63,7%) больным лимфаденоэктомию; 14 (11,4%) больным лимфадисекцию (фасциально-футлярных иссечений) на фоне ПТП. Применяемый хирургический метод – лимфадисекция на фоне ПТП у больных туберкулезом периферических лимфатических узлов оказался эффективным методом лечения с сокращением стационарного лечения больных на 1-1,5 месяц. Следует отметить, что у 17 (13,7%) из 81 (63,7%) больных после проведенных лимфаденоэктомии, неоднократно повторяли процедуру. У 32% ВИЧ-инфицированных больных туберкулезным лимфаденитом отмечены побочные явления в виде аллергодерматита, артрита, потери аппетита на ПТП. ВИЧ-инфицированным 76 больным в качестве АРВТ назначены I линия АРВП: 3ТС+AZT+ EFV; 3ТС+ABC+ EFV; TDF+TCF+EFV; 63 больным II линия АРВП: TDF+TCF+EFV; 3ТС+ABC+LPR/RTV; 3ТС+d4t+NVP;

По мере купирования острого процесса туберкулезного лимфаденита на 30–40 день лечения 19 больным, на 52–60 день лечения 33 больным, на 68–80 день 24 больным включена АРВТ к лечению. В связи с побочными явлениями 11 больным приостановлены АРВТ. ВИЧ-инфицированным больным без туберкулеза после лечения оппортунистических инфекций назначена АРВТ.

До назначения АРВТ, для оценки эффективности лечения определяли показатели СД4+клеток и вирусной нагрузки, клинические и биохимические

показатели крови и оценивались в динамике до лечения и через 4 месяцев после назначения.

После назначения АРВТ в каждой исследуемой группе (с ТБ/ЛАП и без ТБ/ЛАП) ВИЧ-инфицированных больных, к исходу лечения образовались 3 подгруппы: **А** – подгруппа больных с хорошим эффектом АРВТ, где клинико-лабораторные показатели с положительной динамикой. В группе ВИЧ/ЛАП/ТБ у 59,4% больных, группе ВИЧ/ЛАП у 38,9% больных отмечена положительная динамика; **В** – подгруппа больные с отрицательной динамикой, где после назначения АРВ препаратов состояние которых резко ухудшилось и в группе ВИЧ/ЛАП/ТБ – 11,8% случаях, группе ВИЧ/ЛАП в 13,5% случаях препарат был отменен; **С** – подгруппа больные принимали АРВТ по жизненным показаниям, после назначения АРВТ состояние резко ухудшилось и ВИЧ/ЛАП/ТБ – 28,7% случаях, группе ВИЧ/ЛАП в 47,4% случаях наступал летальный исход.

У **А** подгруппы больных до и после лечения показатели CD4+ клеток повысились в 1,7 раза ($116,1 \pm 10,95$ и $202,1 \pm 21,4$ соответственно, $P < 0,001$), что свидетельствует о благоприятном течении процесса. Напротив, у **В** подгруппы больных до и после лечения показатели CD4+клеток снизились в 1,4 раза ($97,1 \pm 14,79$ и $71,8 \pm 6,68$ соответственно). Полученные результаты после лечения в отношении CD4+клеток у больных **А** подгруппы, свидетельствуют о повышении в 1,8 раза данного показателя ($101,0 \pm 15,60$ и $178,0 \pm 19,85$ соответственно, $P < 0,01$). Напротив, у больных **В** подгруппы после лечения показатель CD4+клеток в 1,4 раза снизился ($75,4 \pm 64,6$ и $71,8 \pm 6,68$, соответственно).

При анализе показателей в подгруппах **А** наблюдали исчезновение вирусной репликации. Высокий показатель 28 (47,5%) летального исхода в подгруппе **С** у ВИЧ инфицированных больных без туберкулеза характеризуется часто встречаемой онкопатологией.

С целью изучения различных терапевтических исходов после назначения АРВТ провели исследования по выявлению генетических факторов человека.

Проведено тестирование 60 ВИЧ-инфицированных больных на определение генотипов с целью устойчивости к АРВТ. Генотипирование проводили по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 и было установлено, что 33 пациента являются носителями устойчивого гомозиготного генотипа ТТ (55%), 9 пациентов имеют чувствительный гомозиготный генотип СС (14%), 18 больных имеют гетерозиготный среднеустойчивый генотип СТ (31%).

На основании выявленных генетических особенностей, при лечении ВИЧ инфицированных больных применена ЗТС+АЗТ+ЕФV схема.

У 23 (38,3%) больных из подгруппы СС не отмечено побочных явлений ко всем АРВ препаратам. С целью определения оптимальной схемы АРВТ у 37 (61,6%) больных с плохой переносимостью АРВП представителей подгруппы СТ и ТТ, тестировали на количество Р-гликопротеина, продукта экспрессии гена MDR1. Доказано, что неэффективность АРВТ у ВИЧ-инфицированных больных при высокой функциональной активности Р-гликопротеина и высокой содержании вирусной нагрузки.

У представителей СТ и ТТ 37 (100%) больных при назначении схемы ЗТС+АЗТ+ЕФV в 29,7%; при назначении схемы ЗТС+АВС+ЕФV в 64%; при

назначении схемы TDF+TCF+EFV в 10,8% отмечена эффективность АРТ. У больных, принимавших схему TDF+TCF+EFV в виде побочных явлений, часто отмечен нефротоксический синдром.

Неэффективность выбранных схем АРВТ доказаны активностью Р-гликопротеинов крови. Самой эффективной схемой АРВТ оказалось 3ТС+ABC+EFV схема. Исследование доказало, что на основании генетического фактора каждому больному необходимо подбирать эффективную, безопасную, индивидуальную схему АРВТ.

Итак, залогом успеха профилактики и терапии ВИЧ-инфекции является не только своевременный и правильно поставленный ташхис, но и своевременная и правильно подобранная схема АРВТ и прогнозирование ответа на АРВТ на основе генетических факторов человека. Выявление генетических особенностей у пациентов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 позволит прогнозировать характер фармакологического ответа, что дает возможность повысить эффективность и безопасность применения антиретровирусных препаратов (доза, кратность введения, путь введения, реальная возможность индивидуализации АРВТ).

Следует отметить, среди ВИЧ-инфицированных больных основной (ТБ/ЛАП 101) группы у 22 пациентов ташхис ТБ/ЛАП не подтвержден лабораторными и морфологическими методами МБТ не обнаружены. Учитывая анамнез, клиничко-лабораторные показатели 22 больным проведены 2 типа терапии в течении 2 месяцев с ПТП I ряда. При улучшении общего состояния и купирования клинических признаков к лечению включили АРВТ. Все 22 пациента на фоне ассоциированного лечения отмечали улучшение состояния, лабораторные показатели нормализовались и ташхис ТБ/ЛАП установлен после пробной ПТ терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Оптимизация подходов к диагностике и лечению туберкулеза периферических лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных больных» были сделаны следующие выводы:

1. Лабораторные исследования для диагностики туберкулезного лимфаденита у ВИЧ-инфицированных показали, что при обследовании мокроты бактериологическим методом в 17,8% случаях, а методом Gene-Xpert (ПЦР) – 28,5% случаях обнаружены микобактерии туберкулеза, из них в 50,0% случаях выявлена резистентность к рифампицину. При этом реакции туберкулина и диаскин-теста оказались неэффективными в 59,4% и 56,0% случаях, выявлением МБТ, 22% рентгенологическим выявлением специфического процесса в легких, что позволяет использовать комплексный подход к диагностике и дифференциальной диагностике этих больных.

2. Гистологическая картина патологического материала туберкулезный процесс в лимфоузлах выявлен в виде неспецифической гиперплазии. В данных случаях гранулематозная реакция отсутствует, в поле зрения можно обнаружить эпителиоидные клетки, не образующие вал, один или два гигантских клеток

Пирогова-Лангханса с периферическим некрозом), выявлено в 50% случаях микобактерии туберкулеза, а методом иммуногистохимии микобактерии туберкулеза выявлены в 83,8% случаев. Из них, в 70% случаев одновременно с микобактериями туберкулеза обнаружены ЦМВ, ПЦП, ВЭБ.

3. Критерии прогнозирующие туберкулез лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных: сильный интоксикационный синдром, длительная лихорадка, потливость, похудание, диарея, слабость, в гемограмме резкое снижение гемоглобина, эритроцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и повышение СОЭ, на основе эффективности бактериологического метода исследования (80,0% микобактерий туберкулеза), методов иммуногистохимии (83,8%), информативности вспомогательных исследований внутренних органов с помощью УЗИ и МСКТ разработан алгоритм диагностики и внедрен в общую лечебную сеть.

4. По мере прогрессирования лимфаденопатии у ВИЧ-инфицированных больных без и с ТБ на фоне лейкопении и лимфопении отмечено нарастающее снижение $CD3^+$, $CD4^+$, $CD25^+$ лимфоцитов, постепенное снижение ЕК ($CD16^+$), рост $CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов, $CD95^+$ лимфоцитов, В-лимфоцитов ($CD20^+$) и основных классов иммуноглобулинов сыворотки крови.

5. С целью сокращения стационарного лечения и раннего назначения АРВТ 32 (24,8%) больным произведена некрэктомия, 81 (63,7%) лимфаденоэктомия, 14(11,4%) лимфадисекция (фасциал-футлярное иссечение) на фоне ПТП. Применяемые нами лечения фасциально-футлярные иссечения периферических лимфатических узлов (лимфадисекция) в сочетании ПТП у ВИЧ-инфицированных больных оказалось эффективным методом лечения, который способствовал сокращению сроков лечения больных в стационаре на 1-1,5 месяца и дала возможность раннему назначению АРВТ.

6. При проведении генетического тестирования 60 ВИЧ-инфицированных больных до начала АРВТ, у 55% больных выявили генотипы ТТ – устойчивые, у 31% – генотипы СТ, среднеустойчивые и у 14% – генотипы СС, чувствительные к действию лекарственных препаратов. Выявление генетических особенностей у пациентов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 позволит прогнозировать характер фармакологического ответа, что дает возможность повысить эффективность и безопасность применения антиретровирусных препаратов и на основании выявленных генотипов создадут возможность определить индивидуальную схему АРВТ для ВИЧ-инфицированных больных.

7. Неэффективность принимаемой схемы АРВТ ВИЧ-инфицированными больными определена с помощью анализа функциональной активности Р-гликопротеина - продукта экспрессии гена MDR1 и вирусной нагрузки в крови. В результате выявлена хорошей переносимости Абакавир содержащей схемы без побочных явлений. При применении схему АРВТ содержащий тенофовир одновременно с ПТП выявлена в виде побочных явлений высокая нефротоксичность.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06. 2017.Tib.30.01 AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF PHTHISIOLOGY and PULMONOLOGY**

FAYZULLAYEVA DULFUZA BAHADIROVNA

**OPTIMIZATION OF APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND
TREATMENT OF PERIPHERAL LYMPH NODES TUBERCULOSIS IN
HIV-INFECTED PATIENTS**

**14.00.26 - Phthisiology
14.00.10 - Infectious diseases**

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

TASHKENT – 2019

The subject of doctoral dissertation (DSc) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2018.4.DSc/Tib217

The dissertation has been prepared at the Republican specialized scientific and practical medical center of phthiziologi and pulmonology.

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

Scientific consultant: **Tillyashayhov Mirzagaleb Nigmatovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Sadikov Abduvahit Sadikovich.**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Musabaev Erkin Isakovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Khudaykulova Gulnara Karimovna
Doctor of Medical Sciences, docent

Lead organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defence will take on «_____» _____ 2019 at _____ at the meeting of Scientific Council No DSc.27.06.2017.Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Farobi str., 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

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

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2019 y.
(mailing report No.: _____ on «_____» _____ 2019 y.)

L. N. Tychiev

Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Sciences, professor

N. U. Tadjieva

Secretary of the Scientific council awarding scientific degrees, docent

T. A. Daminov

Chairman of the academic seminar under the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Sciences, professor, academician

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The aim of the research work: Optimization of approaches to the diagnosis and treatment of lymph node tuberculosis in patients with HIV infection.

The object of the research work: 160 patients with HIV infection were registered with the «D» account in the Republican Center for the Fight against AIDS and 99 patients with tuberculous lymphadenitis without HIV infection receiving treatment at RSPPMC of the Ministry of Health of Uzbekistan.

Scientific novelty of the research work consists in the following:

for the first time in the Republic of Uzbekistan, a comprehensive study of the clinical course, analysis of the results of traditional and modern research methods in the diagnosis of tuberculosis of peripheral lymph nodes in HIV-infected patients;

proved highly informative immunohistochemical methods for the detection of ICD tuberculosis in biological substrates;

an algorithm has been developed for diagnosing tuberculosis of the lymph nodes in patients with HIV infection;

proposed an effective complex therapy for peripheral lymphatic tuberculosis in HIV-infected patients;

prognostic criteria for the effectiveness of treatment have been developed, based on the study of genetic factors and individual response reactions of an HIV infected patient's body, affecting the effectiveness of ART.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results of studying the clinical and laboratory course, diagnosis and treatment of tuberculous lymphadenopathy of HIV-infected patients:

Approved methodological recommendations «Diagnosis and differential diagnosis of HIV-associated tuberculous lymphadenitis» (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/160 of 11 July 2018). These guidelines made it possible to improve the diagnosis and treatment of tuberculous lymphadenitis in HIV-infected patients.

The results of observations on the diagnosis and treatment of concomitant diseases in HIV-infected patients are described in the methodical recommendations «Treatment tactics for patients with opportunistic diseases», «HIV and tuberculosis», «Treatment tactics for patients with HIV and HCV», «Treatment tactics for patients with HIV and HBV» and summarized in the national clinical protocol (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/160 of 11 July 2018).

Newly approved national clinical protocols by order of the Ministry of Health No. 277 of April 30, 2018 «On the Implementation of National Clinical Protocols on HIV Infection» were introduced into the practice of regional centers for combating AIDS and impose responsibilities on the use of antiretroviral drugs and strengthening follow-up care. These protocols are the basis for optimizing approaches to the diagnosis and treatment of tuberculosis of the lymph nodes in HIV-infected patients, along with other opportunistic diseases.

The results of this study are also separately highlighted in the «Standards for the Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases» (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z/223 of 4 December, 2018). The instructions presented were introduced into the practice of infectious clinics and allowed an improvement in the organization of the treatment of HIV-infected patients.

The structure and scope of the dissertation. The thesis consists of an introduction, seven chapters, conclusion, practical recommendations, list of used literature and applications. The volume of the thesis is 183 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Файзуллаева Д.Б. Туберкулеза при ВИЧ-инфекции // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2010, № 1-2. – С.191–194 (14.00.00. № 15).
2. Файзуллаева Д.Б., Бердиева З.И., Баимбетов Б.Н., Папина Е.С., Рахимова Н.Б. Особенности оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2014, № 4. – С. 13–16 (14.00.00. № 13).
3. Файзуллаева Д.Б. Раннее выявление туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015, № 6. – С. 127–130 (14.00.00. № 15).
4. Файзуллаева Д.Б. Особенности патоморфологии туберкулеза лимфатических узлов при ВИЧ-инфекции // Журнал Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015, № 6. – С. 124–127 (14.00.00. № 15).
5. Fayzullaeva D., Tillyashaykhov M., Khakimov M. Differential diagnosis of peripheral lymph node tuberculosis in hiv-infected patients // Journal European Science review – Austria, 2016, № 9-10 – P. 138–142 (14.00.00. № 19).
6. Файзуллаева Д.Б., Тилляшайхов М.Н., Хакимов М.А. Особенности диагностики и дифференциальной диагностики туберкулезной лимфаденопатии // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2016, № 4. – С. 124–127 (14.00.00. № 13).
7. Файзуллаева Д.Б. Клинико-иммунологические особенности течения туберкулезной лимфаденопатии с ВИЧ-инфекцией // Журнал Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2017, № 3. – С. 236–243 (14.00.00. № 15).
8. Файзуллаева Д.Б. Иммунтанкислик фонида периферик лимфа тугунлар силининг клиник кечиши // Журнал Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2017, № 3. – С. 243–247 (14.00.00. № 15).
9. Fayzullaeva D.V. Comparative analysis of tubercular lymphadenopathy clinical pattern in HIV and non-HIV patients // Journal European Science review. – Austria, 2017, № 1-2 – P. 133–136 (14.00.00. № 19).
10. Тилавбердиев Ш.А., Файзуллаева Д.Б., Исаева Г.Н., Абрарова Д.Р., Первый случай успешного лечения криптококкового энцефалита у ВИЧ-инфицированного больного // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2017, № 5. – С. 53–56 (14.00.00. № 8).
11. Файзуллаева Д.Б., Хасанова З.А., Нурузова Т.Н. ОИВ-инфекцияси билан огриган беморлар йугон ичак микрофлорасининг дисбиотик ўзгаришларини биокоррекция килиш самарадорлиги // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2017. – С. 180–185 (14.00.00. № 15).
12. ОИВ-инфекцияси билан огриган беморлар йўгон ичак микрофлораси ўзгаришларининг бактериологик таҳлили // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2017. – С. 186–191(14.00.00. № 15).

13. Тиллашайхов М.Н., Парпиева Н.Н., Файзуллаева Д.Б. Значение индивидуальных генетических факторов организма ВИЧ-инфицированных больных при антиретровирусной терапии // Научно-практический журнал инфектологии. – СПб., Том 10, № 3, 2018 – С. 66–69 (14.00.00. № 162).

14. Тилляшайхов М.Н., Парпиева Н.Н., Файзуллаева Д.Б. Особенности иммунопатогенеза и оценка клинко-иммунологической эффективности антиретровирусной терапии у ВИЧ-ассоциированных больных без и с туберкулезной лимфаденопатией // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2018, № 2. – С. 107–111. (14.00.00. № 13).

II бўлим (II часть; II part)

15. Байжанов А.К., Файзуллаева Д.Б., Рахимова В.Ш. Выявление туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Матер. научно-практической конференции, посвященной 85-летию заслуженному деятелю науки, д.м.н., проф. Таги-заде Таги Алекпер оглы. – Баку. 2008. – С. 63–65.

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

17. Файзуллаева Д.Б. Клиническая картина туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Материалы VIII съезда Фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 154.

18. Файзуллаева Д.Б., Атабеков Н.С. Течение вирусного гепатита на фоне ВИЧ-инфекции // «Инфекция, Иммуитет и Фармакология» // Сборник посвященной к 25-летию Республиканского центра по борьбе со СПИДом. – Ташкент. 2015. – С. 130.

19. Хакимов М.А., Ташпулатова Ф.К., Файзуллаева Д.Б., Факиров Ш.М. Ҳозирги шароитда ташқи лимфа тугунлари силининг клиник кечиши // Материалы VIII съезда Фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 225–226.

20. Файзуллаева Д.Б. Побочные явление антиретровирусной терапии при ВИЧ инфекции // Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 165-166.

21. Файзуллаева Д.Б., Баимбетов Б.Н., Мардаева Г.М., Папина Е.С. Клинико-биохимические особенности СПИД ассоциированных вирусных циррозов печени / Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015, № 6. – С. 133.

22. Брюханов С.В., Файзуллаева Д.Б. Значение фиброгастро дуоденоскопии для формирования приверженности к антиретровирусной терапии // Инфекция, Иммуитет и Фармакология. – Ташкент, 2015, № 6. -С. 163–164.

23. Файзуллаева Д.Б., Мардаева Г.Т. Оценка синтетической функции печени при ВИЧ/СПИД ассоциированных гепатитами // Сб. тезисов научной

конференции с международным участием посвященной 25-летию Республиканского центра по борьбе со СПИДом / «Инфекция, Иммунология и Фармакология». – Ташкент, 2015, № 6. – С. 181.

24. Файзуллаева Д.Б., Сафиуллин А.И. «Энг кўп учрайдиган инфекциялар орасида лимфаденопатиянинг дифференциал ташхиси учун». Программа DGU 03931 – Ташкент, 2016.

25. Файзуллаева Д.Б., Хакимов М.А. Эхография брюшной полости при туберкулезе, ассоциированной ВИЧ-инфекцией // Сборник материалов Науч. прак. конф. / «Актуальные вопросы ВИЧ инфекции». – СПб., 2016. – С. 311.

26. Файзуллаева Д.Б. К выявлению сопутствующих патологий у детей туберкулезом с ВИЧ-инфекцией // Сборник материалов / Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». – СПб., РФ, 2016. – С. 312.

27. Файзуллаева Д.Б., Мардаева Г.Т. Динамика показателей протеинограммы у больных СПИДом, ассоциированным с туберкулезом легких // Сборник материалов / Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ инфекции». – СПб., РФ, 2016. – С. 312-313.

28. Гилляшайхов М.Н., Парпиева Н.Н., Хакимов М.А., Файзуллаева Д.Б. Выявления патологии гепатобилиарной системы у больных ВИЧ-ассоциированным // Тезисы докладов «VI конгресс национальной ассоциации фтизиатров». – СПб., РФ, 2017. – С. 219-220.

29. Файзуллаева Д.Б., Хакимов М.Н., Ташпулатова Ф.К. Особенности туберкулезной лимфаденопатии у больных с ВИЧ-инфекцией // Научно-практический журнал Фтизиатрия и Пульмонология. – Екатеринбург, 2017, № 2. – С. 137–144.

30. Парпиева Н.Н., Атабеков Н.С., Файзуллаева Д.Б., Хакимов М.А. Диагностика и дифференциальная диагностика ВИЧ-ассоциированного туберкулезного лимфаденита / Методические рекомендации. – Ташкент, 2018. – С. 36.

31. Файзуллаева Д.Б. Персонализация антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных больных на основе их генетического статуса // Материалы VI международной научно-практической конференции по ВИЧ/СПИДу «Актуальные вопросы ВИЧ инфекции». – СПб., РФ, 2018. – С. 231-232.

32. Бердиева З.И., Файзуллаева Д.Б., Атабеков Н.С., Маматкулов А.И. Уровень CD4 клеток и вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных, получающих АРВТ до применения отечественного препарата – парафармацевтика «ИММУН-5» // Сборник тезисов научно-практической конференции «Инфекции, иммунитет и гастроэнтерология, вопросы этиологии, диагностики, терапии и профилактики». – Ташкент, 2018. – С. 9-10.

33. Бердиева З.И., Маматкулов А.И., Файзуллаева Д.Б. Уровень CD4 клеток у ВИЧ-инфицированных, получающих АРВТ после применения отечественного препарата – парафармацевтика «Иммун-5» // Сборник

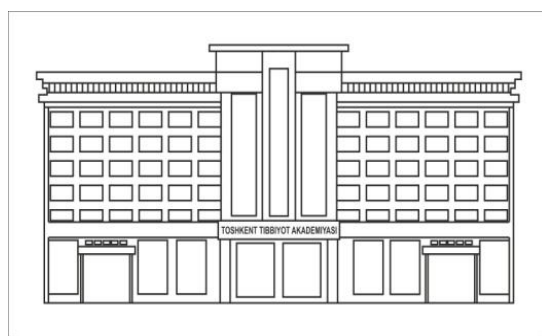
научных трудов «Современные методы диагностики, профилактики и лечения ВИЧ-инфекции». – Андижан, 2018. – С. 67-68.

34. Файзуллаева Д.Б. Лучевая диагностика ВИЧ-инфицированных больных // Сб. мат. научно-практической конференции «Современные методы диагностики, профилактики и лечения ВИЧ-инфекции». – Андижан, 2018. – С. 140-141.

35. Файзуллаева Д.Б., Баимбетов Б.Н., Папина Е.С., Рахимов Н.Б. Сферы дискриминации ВИЧ-инфицированных // Сб. мат. научно-практической конференции «Современные методы диагностики, профилактики и лечения ВИЧ-инфекции». – Андижан, 2018. – С. 143-144.

36. Файзуллаева Д.Б. Дифференциальная диагностика туберкулеза периферических лимфатических узлов с ВИЧ и без ВИЧ-инфекции // Сб. мат. Науч. прак. конф. «Современные методы диагностики, профилактики и лечения ВИЧ-инфекции». – Андижан. 2018. – С. 137–140.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
Журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди
(4 январь 2019 йил)



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 18 февраля 2019 года
Объем – 3,0 уч. изд. л. Тираж –100 . Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0216-2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru