

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тиб.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ ТОШКЕНТ
ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

АЗИЗОВ БАХАДИР САДИКОВИЧ

**ОИВ/ОИТСли БЕМОРЛАРДА ТЕРИНИНГ БАКТЕРИАЛ
ЗАРАРЛАНИШИ**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2016

**Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар
Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестацион қўмитасида № 30.09.2014/В2014.5.Тиб409
рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган. Диссертация

автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tashpmi.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим портали (www.ziynet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи: Исмаилова Гули Аманджановна тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: Бутов Юрий Сергеевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия Федерацияси)

Сабилов Улугбек Юсуфханович тиббиёт фанлари доктори

Арипова Тамарахон Уктамовна тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: А.И. Евдокимов номидаги Москва давлат стоматология университети

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.18.01 рақамли илмий кенгашнинг «___» _____2016 г. соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел/факс: +99871-262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz).

Докторлик диссертацияси билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел/факс: +99871-262-33-14)

Диссертация автореферати 2016 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2016 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

А.В.Алимов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Э.А. Шамансурова

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

У.Ю.Сабилов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, т.ф.д.

2

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутун дунёда одамнинг иммунитет танқислиги вируси (ОИВ) ва орттирилган иммунитет танқислиги синдроми (ОИТС) кундан кунга оғирлашиб бораётган муаммо ҳисобланади. ОИВ ва ОИТС муаммоси бўйича амалга оширилаётган чора

тадбирларга қарамасдан, улар инсоният ривожланишига жиддий таҳдид солмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотига кўра дунёда 36,9 миллион инсон ОИВ билан зарарланган ва биргина 2014 йилда ОИТС билан касалланганлардан 1,6 миллион инсон вафот этган¹.

Мамлакатимизда мустақиллик йилларида инсон ҳаёти сифати даражасини ошириш ва аҳолининг саломатлигини мустаҳкамлаш борасида, жумладан ОИВ инфекциясининг тарқалишига қарши курашнинг самарадорлигини ошириш юзасидан кенг қамровли тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада муайян натижаларга эришилиб, жумладан ОИВ инфекцияси тарқалишига қарши курашиш бўйича ягона тизимнинг фаолият кўрсатиши таъминланди, ОИВ инфекцияси тарқалиши устидан самарали эпидемиологик назорат ташкил қилинди, ҳамда ОИВ мавжудлиги ёки мавжуд эмаслигини аниқлаш мақсадида аҳолини бепул, хавфсиз ва махфий тиббий текширувдан ўтказиш учун шароитлар яратилди.

Дунёда ОИВ ва оппортунистик – терининг бактериал касалликлари (пиодермиялар) профилактика сифатини ошириш ва даволаш усуллариини такомиллаштириш юзасидан мақсадли тадбирлар таркибида, жумладан қуйидаги вазифаларни амалга оширишга алоҳида эътибор қаратилмоқда: мазкур касаллик билан хасталанган беморлар тери касалликлар структураси ҳамда пиодермия турлари ва клиник белгиларининг ўзига хос хусусиятиларини аниқлаш; пиодермия билан хасталанган ОИВ инфицирланган беморларда иммун ва цитокин статусларининг бузилиш даражаси ҳамда клиник-микробиологик ва иммунологик кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда пиодермияни комплекс даволаш самарадорлигини баҳолаш ва сифатини ошириш; хасталанган ОИВ-манфий ва ОИВ-мусбат беморларда терининг микробиоциноз ҳолатини қиёсий таҳлил асосида даволаш усуллариини такомиллаштириш; ОИВ/ОИТС билан хасталанган беморларда пиодермияларнинг терапияси, профилактикаси ва даволашдан кейинги давр тактикасини такомиллаштириш; ОИВ инфекцияси билан хасталанган беморларда пиодермия кўзғатувчиларининг антибактериал препаратларга сезувчанлигини замонавий усуллар негизида аниқлаш самарадорлигини ошириш. Юқорида кўрсатилган ҳолатлар бўйича илмий изланишларни амалга ошириш мазкур диссертация тадқиқоти мавзусининг долзарблигини изоҳлаб беради.

Ўзбекистон Республикасининг «Одамнинг иммунитет танқислиги вируси келтириб чиқарадиган касаллик (ОИВ-инфекцияси) тарқалишига қарши курашиш тўғрисида» қонуни, Ўзбекистон Республикаси Президенти-

¹ UNAIDS - national report. 2015 year, 20 Avenue Appila, Geneva 27, Switzerland

нинг 2008 йил 26 декабрдаги ПҚ-1023-сон «Ўзбекистон Республикасида ОИВ инфекциясининг тарқалишига қарши курашнинг самарадорлигини ошириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори, Вазирлар Маҳкамасининг 2009 йил 5 январдаги 1-сон «ОИТСга қарши кураш марказининг ташкилий

тузилмасини ва фаолиятини такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғриси да»ги қарори, шунингдек мазкур соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши нинг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи¹. ОИВ/ОИТС ва уларнинг оппортунистик касалликлари тадқиқига йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, National Center For Infection Diseases; Department of Dermatology, University of California, San Diego; University of Chicago, Chicago (АҚШ), University of Manitoba, Winnipeg MB (Канада), Independent Academic Scholar Magdeburg (Германия), Amrita Vishwa Vidyapeetham University, (Ҳиндистон), Thai Red Cross AIDS Research Centre, Bangkok, (Таиланд), ОИВ инфекцияси билан курашиш Федерал илмий методик маркази (Россия), «Дерматовенерология ва косметология давлат илмий маркази» (Россия) ва Республика ихтисослашган дерматология ва венерология илмий-амалий тиббиёт марказида (Ўзбекистон Республикаси) олиб борилмоқда.

ОИВ-оппортунистик касалликларга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: бактериал дерматозларнинг оғирлиги, қондаги CD4+ лимфоцитлар депрессияси даражаси билан тўғридан-тўғри боғлиқлиги исботланган (Hospital And Research Centre, Tumkur, Karnataka, Ҳиндистон); ОИВ инфекциясининг клиник полиморфизми ва ОИВ-ассоцирланган терининг бактериал зарарланишларининг прогрессив иммунтанқислиги қондаги CD4+ лимфоцитлар миқдорининг пасайишига тўғри пропорционаллиги асосланган (University Of Chicago, АҚШ); ОИВ-инфекциясининг турли клиник босқичларида иммун тизимдаги ўзгаришлар - CD4+ хужайраларининг 50-100 ммк/л гача пасайиши оппортунистик: бактериал, замбуруғли ва вирусли касалликлар кўпайишининг омили бўлиши аниқланган (ОИВ-инфекцияси билан курашиш федерал илмий-методик марказ, Россия); стафилококк, энтерококк, клебсиелла, стрептококкли пиодермияларда антибиотикларга

¹ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи <http://www.hivrussia.ru/>; <http://www.hivnat.org/en/publications/writings/2016/>; <http://www.uchicago.edu/>; <http://www.aids.northwestern.edu/>; http://link.springer.com/article/10.1007%2F978-94-007-1774-2_h1; https://books.google.ru/books/about/AIDS_HIV_reference-guide_for_medical_pro.html?hl=ru&id=BdprAAAAMAAJ; <http://mosors.narod.ru/eng/cmcr.html>; <http://extension.ucsd.edu/>; <http://dermatology.ucsd.edu/education/Pages/research-training.aspx>; <http://hivinsite.ucsf.edu/>; <http://lgbtseniorhomecare.com/>; <http://www.cdc.gov/>; <https://www.amrita.edu/research/CB.PR.11-12/1/html/1.html>; <https://www.amrita.edu/school/biotechnology>; <http://umanitoba.ca> http://www.mathnet.ru/php/organisation.phtml?option_lang=rus&orgid=4270&togo=orgs_det ва бошқа манбалар асосида.

иммунтанқислик шароитида даволашда антибактериал препаратлар комбинациясидан фойдаланиш афзаллиги исботланган (Juntendo University, Токуо, Япония); ОИВ-инфекцияли беморларда оппортунистик вирусли ва жинсий алоқа воситасида юқадиган касалликларни учрашиши, ОИВ инфекциясининг жинсий алоқа орқали юқтирилиши асосланган (Республика ихтисослашган дерматология ва венерология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон).

Дунёда ОИВ инфекцияли беморлар оппортунистик касалликлари бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: бактериал, замбуруғ, вирусли ОИВ-ассоциацияланган касалликларнинг клиник полиморфизмини асослаш; иммунтанқислик шароитида, шунингдек специфик АРВ-даволаш фонида уларнинг клиник кечиши ва патоморфозини аниқлаш; ОИВ-оппортунистик касалликларни иммунодефицит ҳолатида юқори самарали даволаш усуллари ишлаб чиқиш.

Муамонинг ўрганилганлик даражаси. Мазкур касалликка оид муаммоларни тадқиқ этишга бағишланган илмий тадқиқотлар мазкур масалага тизимли ёндашиш билан изоҳланади. Касаллик авж олиш даврида CD4+ хелпер хужайраларининг депрессияси ва бунинг натижасида ОИВ ассоцирланган касалликларнинг 70-100%ни турли хил кўринишдаги тери ва шиллиқ қават зарарланишлари эгаллаши аниқланган. Бундан ташқари ОИВ инфицирланган беморларда вирусли ёндош касалликлари жараёнида цитокинларнинг иммун ва интерферон тизимидаги роли ва хусусиятлари аниқланган (Michelin L.). Шу билан айна вақтда Bär A, Hantschke D. et al, Budavari JM, Grayson W тадқиқотларида ОИВ мусбат шахсларда кўпроқ фолликуляр стафилококкли пиодермияларнинг кузатилиши кўрсатиб ўтилган. Клиник кўриниши септицемия фонида ривожланувчи кўп тарқалган фолликулит, фурункул, импетигодан то эктима, абсцесс, целлюлит, пиомиозит ва токсик эпидермал некролиз (Лайел синдроми)гача намоён бўлиши мумкин (Manfredi R. et al, Donnerer, J. Et al., Gomides MD, et al). Стафилококк, энтерококк, клебсиелла, стрептококкларнинг антибиотикларга чидамли штаммлари ортганлиги аниқланди (Babini G.S., Livermore D.M.¹), бу эса, янги, комбинацияли даволаш усуллари ишлашни тақозо этади. Вирусли (Набиев Т.А.), замбуруғли тери касалликларида (Мавлянова Ш.З., Абидова З.М.), жинсий йўл билан ўтувчи инфекцион хасталикларда (Сабиров У.Ю.), шу билан бирга захмда (Вайсов А.Ш., Шайхиев Г.Ю.²)

1

Michelin L., Atti JL., Panarotto D., Lovatto L., Boniatti M.M.. Dermatological disease among HIV-infected with CD4- lymphocyte count/ Rev Saude Publica.2004 Dec; 38(6):758-63, Epub 2004 Dec 10.; Bär A, Hantschke D, Mirmohammadsadeh A, Hengge UR. Spectrum of bacterial isolates in HIV-positive patients with skin and soft tissue infections: emergence of methicillin-resistant Staphylococci. //AIDS. 2003 May 23;17(8):1253-6.; Budavari JM, Grayson W. Papular follicular eruptions in human immunodeficiency virus-positive patients in South Africa. //Int J Dermatol. 2007 Jul;46(7):706-10; Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Epidemiology and microbiology of cellulitis and bacterial soft tissue infection during HIV disease: a 10-year survey. //J Cutan Pathol. 2002 Mar;29(3):168-72.; Donnerer J., Kronawetter M., Kapper A. Therapeutic drug monitoring — a tool towards optimized treatment of HIV 1 infection // Laboratoriumsmedizin. -2002. - Vol. 26. - N 3-4. - P.217.; Gomides MD, Berbert AL, Mantese SA, Rocha A, Ferreira MS, Borges AS. Skin diseases in patients with AIDS: study in 55 cases in Uberlândia, MG, Brazil. Rev Assoc Med Bras. 2002 Jan-Mar;48(1):36-41.; Babini G.S., Livermore D.M. Antimicrobial resistance among Klebsiella spp. Collected from intensive units in Southern and Western Europe in 1997-98 //J. Antimicrob. Chemother, 2000, 45: 183-189.

² Набиев Т.А. Извекова О.В. Изучение уровня сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G у ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими проявлениями герпесвирусных инфекций//новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Т.2006,4,22-26.;

иммун тизимининг фаолияти тадқиқ қилинган. Бироқ ОИВ инфицирланган беморларда стафилококк ва стрептококк табиатли бактериал дерматозлар ривожланишининг клиник хусусиятлари, этиопатогенези ва даво усуллари тўлиқ ўрганилмаган. Амалга оширилган бу каби ишлар мазкур диссертация тадқиқотида илмий-методологик асос бўлиб хизмат килади.

Ушбу мавзуга бағишланган илмий тадқиқотларда пиодермияларни ОИВ инфекцияси шароитида кечиши ва ўзаро таъсири бўйича ягона фикрлар келтирилмаган, прогрессив иммунтанқислигида кечувчи пиодермияларни патогенетик механизмлари ва самарали даволаш чораларининг ишлаб чиқишига эришилмаган ва иммунтанқислиги шароитида терининг йирингли касалликларининг патогенезини аниқлаш бўйича илмий изланишлар олиб борилмаган.

Мамлакатимиз олимлари Даминов Т.О., Залялиева М.В., Сизякина Л.П., Арифов С.С., Атабеков Н.С., ва бошқаларнинг тадқиқотларида¹ ОИВ инфекциясининг эпидемиологик жабҳалари, у билан кечадиган баъзи оппортунистик касалликларнинг патогенези ва даволаш усуллари таҳлил қилинган, уларнинг мазмун-моҳияти ва имкониятлари очиқ берилган.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, бугунги кунда ОИВ инфекцияси ва у билан боғлиқ оппортунистик касалликлар муаммоси кенг таърифланган бўлса ҳам, ОИВ инфекциясида терининг оппортунистик - бактериал касалликларининг патогенетик механизмлари, самарали даволаш усуллари муаммоси алоҳида тадқиқот сифатида танланмаганлигини кўрсатиб ўтиш мумкин.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 01.11001.58 «Экологик омилларни ҳисобга олган ҳолда дерматозлар ва ЖАВЮКнинг клиник кечиши, патогенезнинг замонавий хусусиятлари. Эрта диагностикани такомиллаштириш ва замонавий даволаш усуллари ишлаб чиқиш» лойиҳаси доирасида бажарилди.

Тадқиқотнинг мақсади ОИВ билан зарарланган, оппортунистик - терининг бактериал касалликлари (пиодермиялар) аниқланган беморларда, этиопатогенетик механизмларни инобатга олган ҳолда профилактика ва

Мавлянова Ш.З., Эшбоев Э.Х., Баймурзаев Н.И. Терининг айрим сурункали касалликларида *St.aureus*нинг колонизация ҳолатига даво муолажалари динамикасига баҳо бериш // дерматовенерология и эстетическая медицина, 4/2010(8), с 36-39.; Абидова З.М., Извекова О.В., Набиев А.А. Новые подходы к профилактике ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков.//Акт. Вопросы дерматовен. Сб.тр.научно-практ.конф.,Т,2001, Сабилов У.Ю. Распространенность, структура кожно-слизистых поражений и ИППП, патогенез урогенитального хламидиоза у ВИЧ-инфицированных пациентов/Автореф.дисс...д.м.н.,Т,2008.;Ваисов А.Ш., Шайхиев Г.Ю. и др Медико-социальная характеристика больных ИППП в эпидемиологическом очаге.// Новости дерматовенерологии и репродукт здоровья, Т,2008,4,77-78.

¹ Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н.,Худайкулова Г.К. Руководство для педагогов по программе ВИЧ-инфекции у детей.Т,2014,с29.10.; Залялиева М.В., Аскарова Л.И., Прохорова Р.С., Ярулина Г.Д. Оценка содержания иммунных комплексов и иммуноглобулинов основных классов на разных стадиях ВИЧ-инфекции// журнал теорет.и клин. Мед, 2008,№3,с.94-97.; Особенности интерферонового статуса у ВИЧ-инфицированных лиц в динамике заболевания / Л.П. Сизякина, Ю.В. Соколова, Г.М. Перельгина и др. // Цитокины и воспаление. 2005. - Т. 4, № 2. - С. 98.; Арифов С.С.,Набиев Т.А. Герпесвирусные заболевания на фоне ВИЧ-инфекции и методы их терапии//Новости дерматовен. и репродуктивного здор-я, 2005, 3-4,8-10.; Атабеков Н.С. О выявляемости ВИЧ-инфекции в

даволаш усулларины такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари: ОИВ инфекцияси билан хасталанган беморлар тери касалликлар структурасини аниқлаш, пиодермиялар турлари ва клиник белгиларининг хусусиятини аниқлаш;

пиодермия билан хасталанган ОИВ-манфий ва ОИВ-мусбат беморларда терининг микробиоциноз ҳолатини қиёсий таҳлилини ўтказиш; ОИВ инфекцияси билан хасталанган беморларда пиодермия кўзгатувчиларининг антибактериал препаратларга сезувчанлигини аниқлаш; пиодермия билан хасталанган ОИВ-инфицирланган беморларда иммун ва цитокин тизимларининг бузилиш даражасини баҳолаш; ОИВ инфекцияси билан хасталанган беморларнинг клиник микробиологик ва иммунологик кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда пиодермияни комплекс даволаш самарадорлигини баҳолаш; олинган натижалар асосида ОИВ/ОИТС билан хасталанган беморларда пиодермияларнинг терапияси, олдини олиш бўйича комплекс тадбирларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Вирусология илмий текшириш институти стационар бўлимида даволанган ОИВ-инфицирланган, ёндош пиодермияли 124 та бемор танланган.

Тадқиқотнинг предмети. Микробиологик текширувлар олиб бориш учун теридаги пустиула экссудатидан, иммунологик текширувлар ўтказиш учун беморлар қон зардобидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот жараёнида умумклиник, иммунологик, микробиологик ва статистик текширув усулларида фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ОИВ-инфекцияли беморларда патоген, шартли патоген ва сапрофит бактериялар штаммлари пиодермияларнинг кўзгатувчилиги исботланган; ОИВ-инфекцияли беморларда тери микробиоцинозининг микдорий, сифатий ўзгаришлари ва пиодермияларнинг клиник белгиларини оғирлик даражаси орасида корреляция мавжудлиги аниқланган;

ОИВ инфекцияси фонида кечувчи бирламчи ва иккиламчи пиодермияларда регулятор Т-лимфоцитларнинг (CD4+, CD8+, CD16+) функционал фаоллигининг кескин пасайиши фонида дисиммуноглобулинемия ва В лимфоцитларнинг поликлонал фаоллиги ва лимфоцитлар активация маркерлари (CD25+, CD38+, CD95+) экспрессирловчи рецепторлар дисбаланси аниқланган;

пиодермияли ОИВ-инфицирланган беморларда яллиғлантирувчи цитокинлар диспропорцияси турли клиник босқичларда ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-18 ишлаб чиқарилиши ортишининг (ОИВ-инфекциясининг босқичларига қараб кўпайиши 2,2-5,4 марта) намоён бўлиши ва яллиғланишга қарши ИЛ-10

цитокин ишлаб чиқарилишининг пасайиши (ОИВ-инфекциясининг II-клиник босқичида 2,5 мартагача) касалликнинг авж олишига ва оғир даражасига ўтиб кетишига таъсир этиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

7

ўтказилаётган даво чораларига резистент бўлган, тарқалган ва чуқур шаклли пиодермияли беморларни ОИВ-инфекциясига текширув ўтказиш тавсия этилган;

пиодермияларни оқибатини аниқлаш мақсадида ОИВ-инфекцияли беморларда, клиник белгилари, микробиологик, иммунологик ва цитокин тизимлари кўрсаткичларини ўз ичига олган қиёсий ташхислаш схемаси ишлаб чиқилган;

пиодермияли ОИВ-инфицирланган беморлар учун, касаллик зўрайишининг олдини олиш ва улар ҳаётининг сифатини яхшилаш имконини берувчи, Виферон ректал суппозиториясини ўз ичида тутган комплекс даволаш усули ишлаб чиқилган;

ОИВ-мусбат беморларда пиодермияларни даволаш ва профилактикаси ишлаб чиқилган этиопатогенетик даволаш усулига мувофиқ олиб борилиши лозим, бу ўз навбатида, даволаш муддатини қисқартиради ва терининг бутунлиги тикланиши сабабли ОИВ-инфекциясининг тарқалишига тўсқинлик қилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган клиник, микробиологик, иммунологик, статистик объектив текширув усуллари асосида тасдиқланди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти касалликнинг этиопатогенетик механизмларининг ёритилганлиги ва терининг бактериал зарарланишининг ОИВ-инфекциясининг кечишига таъсир қилиш даражасининг аниқланганлиги, пиодермия билан хасталанган ОИВ-инфицирланган беморларда касалликнинг клиник кечишида тери қавати микробиоцинози аҳамиятининг ёритилганлиги, яллиғлантирувчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар маҳсулоти бўйича маълумотлар мавжудлиги, иммунологик ва микробиологик резистентлиги ҳақида илк маълумотлар олинганлиги, микроблар ассоциациясининг патоморфози ҳақидаги назарий тасаввур даражасининг кенгайтирилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти пиодермияли ОИВ-мусбат беморларни даволашни такомиллаштириш, касалликнинг кечиши давомийлигининг қисқариши ва қайталанишининг камайиши, даволаш натижасида тери ва шиллиқ қаватларнинг бутунлиги тикланиши касаллик тарқалиши хавфини камайитиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ОИВ-инфекцияли беморлардаги оппортунистик пиодермияларининг такомиллаштирилган даволаш усули юзасидан олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш

амалиётига, жумладан: Республика тери-таносил касалликлари шифохонаси, Тошкент шаҳар тери-таносил касалликлари диспансери, Тошкент вилояти тери-таносил касалликлари диспансери, Вирусология илмий текшириш институти (ОИВ-инфицирланган беморларни даволаш бўлими) фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 27 июлдаги 8н д/44-сон ва 2016 йил 11 мартдаги 8н-з/49-сон маълумотномалари). Бу усул ОИВ/ОИТС пиодермияли беморлар терисининг микробиоценозини,

8

хужайравий иммун тизими ва цитокин кўрсаткичларини меъёрга яқинлаштишига ва беморларнинг стационарда бўлиш даврини 4,5 кунга қисқартириш имконини яратди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари: «Баркамол авлод йили»га ва ТТА дерматовенерология кафедрасининг 90 йиллигига бағишланган «Дерматовенерология ва репродуктив саломатликнинг долзарб муаммолари» илмий-амалий анжуманида (Тошкент, 2010); «Дерматовенерология ва косметологиянинг долзарб муаммолари» мавзусидаги Республика илмий амалий анжуманида (Тошкент, 2011); Ўзбекистон дерматовенерологлари ва косметологлари VI-съездида (Тошкент, 2012); EADV-18 Congress, (Berlin, 2009) ва EADV-19 Congress, (Gothenburg, 2010) халқаро анжуманларида, Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги 16.07.2013. Tib18.01 рақамли Илмий кенгаш қошидаги илмий семинарда (Тошкент, 2015) маъруза кўринишида баён этилган ҳамда апробациядан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 15 та мақола, жумладан, 12 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 198 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган ҳамда тадқиқотнинг илмий янгилиги, амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, нашр қилинган ишлар ва тузилиш бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«ОИВ/ОИТС беморларида терини бактериял зарарланишининг замонавий тушунчаси»** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи берилган. ОИВ инфекциясининг эпидемиологияси ва иммунологияси ҳақидаги замонавий маълумотлари, ОИВ/ОИТС билан хасталанган беморларда учрайдиган касалликларнинг этиологияси ва клиник хусусиятлари ва тери бактериял шикастланишнинг кечиши таҳлил қилинди, шу билан бирга даволашнинг умумий тамойиллари қўриб чиқилди.

Диссертациянинг **«ОИВ билан касалланган пиодермияли беморларнинг таснифи, клиник, микробиологик, иммунологик текширув усуллари»** деб номланган иккинчи бобида текширув материаллари, тадқиқот ва даволаш усуллари ҳақида маълумот берилди. Текширув материаллари ва тадқиқотлар усуллари: Клиник-лаборатор текширувлар Вирусология илмий текшириш институтида стационар даво олган ОИВ инфекцияси билан

хасталанган 14 дан 60 ёшгача бўлган 965 та беморда 2006-2012 йй. ўтказилди. Мавзуга мос клинко-микробиологик, иммунологик текширувлар ва даволаш ОИВ-инфицирланган пиодермия билан (асосий гурух) хасталанган 124та беморда ва ОИВ инфекцияси бўлмаган (таққослаш гурухи) ҳолда, пиодермияга учраган 70та беморда ўтказилди. Назорат гуруҳини солиштирма ёшида бўлган 20та соғлом киши ташкил қилди.

Барча беморларга қон, сийдикнинг умумий ва кимёвий таҳлили, ички аъзолар УТТ, терапевт, невропатолог маслаҳатини ўз ичига олган ҳолда клиник текширувлар тайинланди. ЖАВЮК текшируви урогенитал ажралмаларни гонококклар, трихомонада, ачитқи замбуруғларига нисбатан микроскопик ва културал текширувлар ўтказишни ўз ичига олди; кардиолипин ва трепонемли антигенлар, РСК, РИТ, РИФ таъсири асосида ОИВ инфекцияси ташхиси Республика ОИТС марказида қўйилган. Иммунологик текширувлар Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Иммунология институтининг иммуноцитокинлар лабораториясида ўтказилди. Иммунокомпетентли хужайралар фенотиби Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Иммунология институти ООО “Сорбент” ишлаб чиқариш ташкилотида чиқарилган; моноклонал антителилар ёрдамида стабилланган эритроцитларни қўллаш орқали билвосита розетка ҳосил қилиш усули билан аниқланди.

Қон зардобдаги IgA, -M, -G миқдори Manchini (1965й.) бўйича Н.Ф.Гамален номидаги Эпидемиология ва микробиология илмий текшириш институтида (Россия Федерацияси) ишлаб чиққан моноспецифик зардоб

10

ёрдамида, радиал иммунодиффузия усуллари орқали аниқланди. Интерлейкинлар (ИЛ) таркиби ИФА усулида Вектор-Бест Новосибирск тест тизим ёрдамида, қаттиқ фазали «сендвич» усули билан аниқланди. Микрофлоралар текшируви Голд усули бўйича қалин озикланувчи муҳитга пустила таркибини экиш йўли билан Тошкент тиббиёт академияси «Микробиология, вирусология ва иммунология» кафедраси қошидаги бактериологик лабораторияда ўтказилди. Аэроб, анаэроб ва факультатив анаэроб микроорганизмларни ажратиш учун Эндо, 5% қонли агар, сут тузли агар, Сабуро мухити лари қўлланилди. Ўстирилган колония миқдори 1мл синамани (КОЕ/мл) қайта ҳисоблаш йўли билан ҳисоб-китоб қилинди. Микроорганизмлар «Берджи бактерияларини аниқловчи» (1997й.)га мувофиқ идентификация қилинди. Энтеробактериялар турини аниқлаш учун цитрат, фенилаланиндезамназа, глюкоза, мальтоза, мочевино, сероводород ва индол билан тестлар, тилла ранг стафилококкни аниқлаш учун лецитиназа, плазмокоагулаза тести, энтерококклар учун манит, сорбит ва бошқалар билан тестлар қўлланилди. Стафилококклар шунингдек плазмокоагулаза бўйича (коагулаза мусбат ва коагулаза манфий стафилкокклар), стрептококклар манфий каталаза бўйича, гемолиз характерида қон шимдирилган агар, Грам усулида бўялган хужайралар морфологияси, тестлар қатори, ҳамда қалин ва

суяқ озикланувчи муҳитда ўсиши бўйича идентифицирландилар. Энтеробактериялар ва фермент ҳосил қилмайдиган грамм манфий бактерияларни оксидазали тест, оксидланиш ва глюкоза ферментацияси тести бўйича дифференцирланди. Хью-Лейерсон муҳитида турли углеводлар билан (В.И. Покровский, Х.И. Исхакова 1985) фермент ҳосил қилмайдиган бактерияларнинг сахаролитик қобиляти аниқланди. Антибиотикларга флоранинг сезувчанлиги стандарт дисклардан фойдаланган ҳолда, калин озикланувчи муҳитда икки карра серияли ўстириш усули билан текширилди. (А.С.Лабинская, 1978). Амалиётда кўпроқ қўлланиладиган антибиотиклар (ярим синтетик пенициллинлар, аминогликозидлар, макролидлар, фторхинолонлар, цефалоспориинлар) шимдирилган дисклардан фойдаланилди.

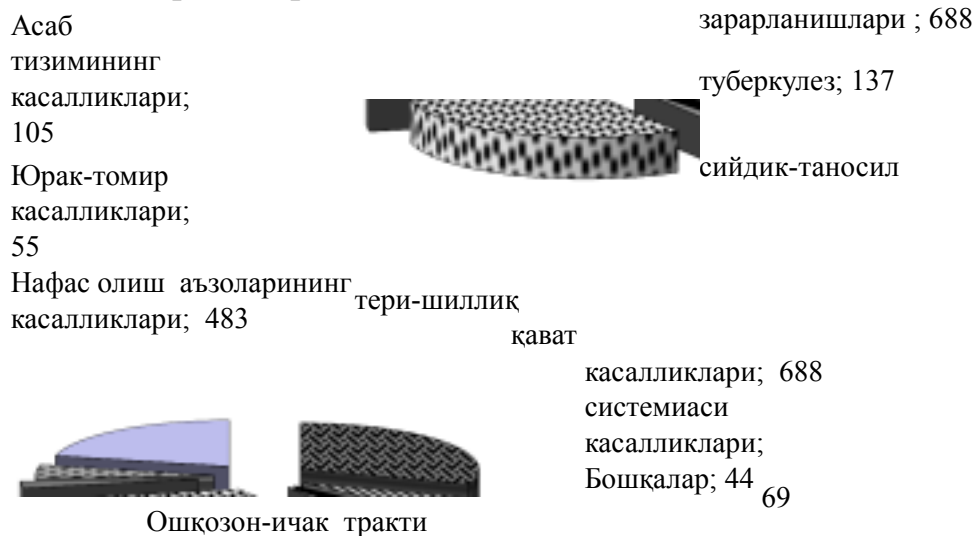
Натижаларни статистик қайта ишлаш EXCEL дастури асосида ишлаб чиқилган, ўртача арифметик қиймати ($\bar{x}$), уларнинг стандарт хатоликлари (m), ишончли интерваллар (σ) ва Студент t -мезони бўйича аниқ фарқларга мувофиқ вариацион статистика усулларида олиб борилди

Диссертациянинг **«ОИВ-инфицирланган беморларнинг клиник таснифи»** деб номланган учинчи бобида ОИВ-инфекцияли беморларда тери шиллиқ қавати касалликлари ва ёндош касалликлар структураси келтирилган. 956та бемор орасида навқирон ва балоғат ёшидаги беморлар (20-40 ёш) кўпчиликти ташкил этади, 13%ини 14 ёшгача бўлган болалар, 11%ини ўсмирлар, бу эса ОИВ инфекциясининг демографик хусусиятларига мос равишда. Текширувдан ўтказилган барча беморлардан 55%ини эркеклар, 45%ини аёллар ташкил қилган (1- расм). Беморларнинг катта қисми 566таси (59,2%) маргинал гуруҳга киритилди, улар орасида 430таси (44,97%) доимий иш жойига эга бўлмаган, 136таси (14,22%) ахлоқ тузатиш ташкилотларида жазо ўтаган, 178таси (18,6%) илгари психотроп воситаларни қабул қилган

11

беморлардир. Қолган 390та бемор орасида 79та (8,26%) хизматчи, 95та (9,93%) уй бекаси, 174та (18,2%) ишчи, 32та (3,35%) фермер бўлган. Қишлоқ аҳолиси 54(5,6%) шаҳар аҳолиси 902(94,35%) кишини ташкил қилди. Шулардан турмуш қурганлар 127та, ажрашганлар 35та, бевалар 22та, қолганлари бўйдоқлар (турмуш қурмаган). 434та беморда жинсий йўл билан, 117та беморда инъекция орқали инфекция юққанлиги аниқланди, 405та беморда эса юқиш йўли аниқланмади. Касалликнинг давом этиши 1 йилдан 15 йилгача бўлган 135 бемор бир неча марта стационарда даволанишди. ОИВ инфекцияли беморларнинг 20тасида (2,09%) биринчи, 227тасида (23,7%) иккинчи, 566тасида (59,2%), учинчи, 143тасида (14,96%) тўртинчи клиник босқич аниқланди. ОИВ инфекциясининг клиник белгилари турли хил бўлди: 10%дан ортиқ вазн йўқотиш-628 (46,8%), 10%гача вазн йўқотиш - 135 (10%), кахексия 130 (9,7%); этиологияси номаълум бўлган диарея 458 (47,9%), анемия 460 (48,11%), персистирланувчи, қайталанувчи безгак 518 (54,2%), лимфоаденопатия 282 (29,5%) та, кўпчилик беморларда соматик патология (1 Расм) кузатилди. Тери ва шиллиқ қаватнинг турли хилда шикастланиши 688

(71,97%)та беморда аниқланди, улар орасида Капоши саркомаси 23та, тукли лейкоплакия 6та, тери лимфомаси 1тани ташкил қилди.



1-расм. ОИВ инфекцияси билан касалланган беморларда учрайдиган касалликлар структураси ва тезлиги

Терининг вирусли касалликлари 88 (9,2%) беморда аниқланди: оддий пуфакли темиртки (лишай) 32та, ўраб олувчи темиртки 33та, контагиоз моллюск 18та, ўткир учли кондиломалар 5та беморда кузатилди. 302(31,6%)та беморда тери ва юмшоқ қаватнинг замбуруғли зарарланиш аниқланди, кўпинча кандидоз: оғиз бўшлиғи (86та беморда), орофарингиал (52та беморда) генерализацияланган (12та беморда), урогенитал кандидозлар (34та беморда). Оёқ панжаси, йирик бурмалар ва силлиқ тери микозлари 71та, онихомироз 23та, ранг-баранг темиртки ва эритразма 44та беморда аниқланди. Сурункали қайталанадиган ва аллергик дерматозлар 110 (11,5%)та беморда аниқланди, улар орасида токсикодермия (26та беморда), себореяли дерматит (30та беморда), аллергик дерматит (21 беморда), нейродермит (11 беморда), кам холларда қизил ясси темиртки (4та беморда), псориаз (5та беморда), болалар ва катталар кичимаси (8та беморда), болдир

12

трофик яраси (4та беморда) кузатилди. 24 беморда терининг паразитар касалликлари (қўтир, лейшманиоз аниқланди). Захм 5 беморда кузатилди. Терининг йирингли касалликлари 124та беморда (12,9%) аниқланди ва хажми жихатидан турлича бўлган, юза ва чуқур фолликуляр ва нофолликуляр пустулезли элементлар билан ифодаланди, бу эса касалларнинг нозологик турларига эди. Кўп ҳолатларда пиодермиялар давомли сурункали қайталанадиган хусусиятга эга бўлди. 63та беморга бирламчи пиодермия (БП) ташҳиси қўйилди. Қолган ҳолатларда (61та беморда) иккиламчи пиодермиялар (ИП) - дерматозларнинг (нейродермит, қўтир, қизил текис темиртки, болдир трофик яраси), йирингли асоратлаштирувчи касалликлари кузатилди. ОИВ инфекцияси билан беморларда пиодермиялар йирик ҳажмдаги

кўплаб тошмалар, турли хил локализацияси, узоқ давом этиши билан характерланади. Пиодермиялар ОИВ инфекциясининг II - IV клиник босқичларида ёндош-ички аъзолар касалликлари: кахесия, сил, ошқозон ичак тракти патологияси бўлган беморларда кузатилди.

		Юза – 26 Остиофолликулитлар, фолликулитлар, вульгар сикоз
	Стафилодермиялар	Стрептококкли импетиго, юза панарихия, ангуляр стоматит
пиодермиялар 124 57та бемор	40та бемор	чуқур – 14 Стрептококкли эктима, сарамас
стрептодермиялар	стрептостафилодермиялар 27та бемор чуқур – 31 фурункуллар, карбункуллар, гидраденит Юза – 26	юза – 19 оддий импетиго чуқур – 8 вульгар эктима, сурункали ярали пиодермия

2-расм. ОИВ инфекцияси билан хасталанган беморларда йирингли касалликлар структураси

Диссертациянинг «ОИВ-манфий ва ОИВ-мусбат беморлар териси нинг микроэкологиясининг хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида пиодермия билан хасталанган беморлар терисининг микробли пейзажи ва ўзгариши, ОИВ инфекцияси фонида кечиши ўрганилди. Натижалар соғлом шахслар ва ОИВ инфекциясиз пиодермияли касаллар кўрсаткичлари билан таққосланди. Шикастланган тери ўчоқларидан бактерияларнинг 311 штаммлари ажратилди ва идентификация қилинди.

Пиодермияли ОИВ-манфий беморларда кўпроқ *Staph aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, камроқ *Staph epidermidis*, униб чиқди (1 жадвал). БПларда асосан, коккли флора (100%), ИПларда эса коккли грамм манфий флора униб чиққан. Пиодермияли ОИВ-инфицирланган 124 та беморда кўзгатувчиларнинг тури таркиби бўйича микдорий ва сифатий фарқлар яққол

13

кузатилди. Шундай қилиб, бирламчи юзаки пиодермияларда (БЮП) 12 (27,9%) ҳолатда транзиторли грамм манфий бактериялар унган, бу эса ОИВ манфий беморларда кузатилмади. Бирламчи чуқур пиодермияли (БЧП) ОИВ инфицирланган беморларда шартли патоген кокклар ОИВ манфий беморларга нисбатан 2,0 марта, ОИВ инфекцияли БЮП ларга нисбатан 1,3 марта кўп униб чиққан. Грам манфий бактериялар штаммларини учраш

1-жадвал

ОИВ манфий ва ОИВ мусбат беморларда пиодермия кўзгатувчиларнинг

турлари спектри

№	Қўзғатувчи	ОИВ-манфий		ОИВ-мусбат		
		Бирламчи пиодермиялар	Иккиламчи пиодермиялар	Бирламчи юзаки	Бирламчи чуқур	Иккиламчи пиодермиялар
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	17 (42,5%)	15 (30,6%)	11 (25,5%)	12 (20,3%)	17 (14,9%)
2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (10,0%)	10 (20,4%)	5 (11,6%)	7 (11,9%)	10 (8,8%)
3	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	-	-	2 (4,7%)	6 (10,2%)	9 (7,9%)
4	<i>Streptococcus nohaemolyticus</i>	3 (7,5%)	5 (10,2%)	3 (6,9%)	8 (13,5%)	12 (10,5%)
5	<i>Streptococcus haemolyticus</i>	16 (40,0%)	12 (24,5%)	10 (23,3%)	10 (16,9%)	18 (15,8%)
6	<i>Diphtheroids sp.</i>	-	-	-	-	13 (11,4%)
7	<i>Escherichia coli</i>	-	2 (4,1%)	4 (9,3%)	5 (8,6%)	8 (7,0%)
8	<i>Klebsiella sp.</i>	-	1 (2,0%)	2 (4,7%)	2 (3,4%)	5 (4,4%)
9	<i>Proteus sp.</i>	-	-	2 (4,7%)	1 (1,7%)	4 (3,5%)
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	4 (8,2%)	4 (9,3%)	8 (13,5%)	18 (15,8%)
Жами ажратиб олинган штаммлар		40 (100%)	49 (100%)	43 (100%)	59 (100%)	114 (100%)

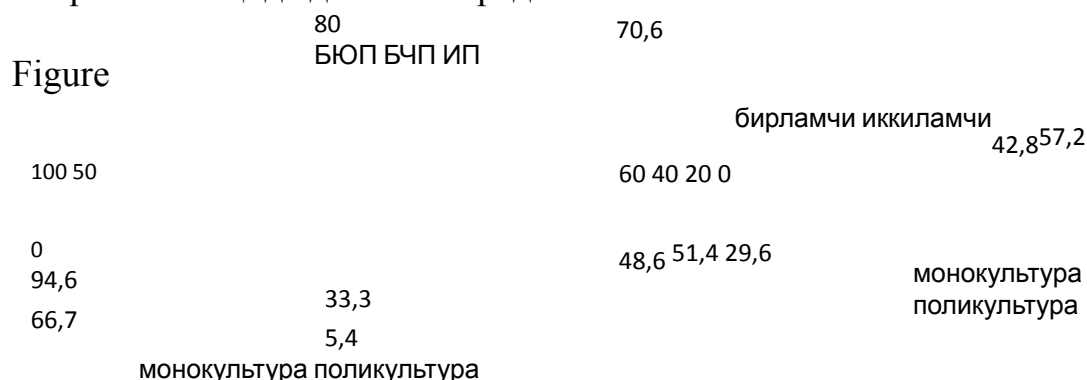
частотаси ва турининг таркиби ОИВ-инфекцияси фонидаги пиодермияларда 1,9 марта ошган (1 жадвал). ИПларда ажратилган 114та штаммлардан 66 (57,9%) коккли флора, 35 (30,7%) грамм манфий бактериялар ва 13 (11,4%) таси шартли патоген таёқчасимон бактерияларга (*Diphtherioids sp*) таалуқли. ОИВ инфекцияси фонида *Staphylococcus aureus* ва *Streptococcus pyogens* камроқ, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* ва *Streptococcus sp* эса кўпроқ униб чикди. Грам манфий бактериялар орасида *P.aeruginosa* (15,8%) ва *Escherichia coli* (7,0%) кўп учради; шунингдек *Proteus sp*, ва *Diphtherioids sp* ларнинг сапрофит штаммлари аниқланди.

ОИВ мусбат беморларда пиодермия қўзғатувчилари спектри ва аралаш култураларни частотаси кескин фарқ қилди, бу ОИВ инфекциясининг оғирлик даражасига боғлиқ холда кузатилди (3 расм). ОИВ инфекциясининг

II клиник босқичида монокултура 63,7%, III босқичдаги беморларда эса 20%

14

кузатилди. ОИВ инфекциясини II клиник босқичида БЧПда монокултура 83,3%, аралаш култура 16,7% ҳолатда кузатилди. III клиник босқичида эса 38,5% ва 61,5% мос равишда. ОИВ инфекцияли ИП билан хасталанган беморларда II клиник босқичда монокултура 42,1%, аралаш култура 57,9% экилди. Худди шундай қонуният III ва IV босқичларда (аралаш култура 85,5%гача) аниқланди. Олинган натижалар ОИВ/ОИТС беморларда пиодермияни ривожланишида микрофлоранинг ассоциатив шакллари синергизми ҳақида далолат беради.



3-расм. ОИВ манфий (А) ва ОИВ мусбат (Б) беморларда моно ва поли ассоциацияларда пиодермия қўзғатувчиларини аниқлаш частотаси

Микробиоценоз миқдор кўрсаткичлари. Соғлом тери микрофлораси аэроблар каби, облигат ва факультатив микроорганизмларни ҳам меъёردа тутди. Ҳаммаси бўлиб 48 штамм аниқланди, улардан 41 штамм доимий ва 8 штамм (16,6%) доимий бўлмаган облигат микрофлорасига тегишлидир. Барча ҳолатларда бактерияларнинг ҳар хил турлари ассоциациялари ажратилди. Грамм мусбат кокклар (70,8%), грамм мусбат таёқчалар (*Diphtheroids* sp, *Bacillus* sp), замбуруғлар 20,8%, грамм манфий таёқчалар 4,2% ташкил қилди. Клиник штаммларнинг турлари таркибидаги ижобий кокклар грамми тезлик ва меъёри бўйича *Staph. epidermis* миқдори (58,8%), ногемолитик *streptococcus* sp (20,5%) ва *Staph.saprohyticus* (11,7%) устун келди. Миқдор кўрсаткичлари ўртача 1183 ± 254 , 496 ± 111 ва 325 ± 45 КОЕ 1см² кўринишда, бу эса *Staph aureus* (5,9%, ўртача 143 ± 41 КОЕ 1см²) ва *Streptococcus pyogens* (2,9%, $125 \pm 0,00$ КОЕ1см²) билан солиштирганда анча юқоридир. Айрим ҳолатларда грамманфий бактерияларнинг факультатив анаэроб (*E. Coli*) ва облигат аэроблар (*Pseudomonasa eruginosa*) (4,0%дан) ажратиб. Соғлом кишиларда 1см² терисида умумий микроблар сони 2055 ± 441 КОЕни ташкил қилди.

ОИВ манфий беморларда БЮПда микроорганизмларнинг 39та штаммлари аниқланди, шулардан 23 штамм доимий облигат (58,9%, меъёрдa 70,8%), 16 штамм эса (41,1%) доимий бўлмаган облигат микрофлорасига тегишлидир. Доимий облигат микрофлоранинг пасайиши фонида

Staph.aureus va *Streptococcus pyogens* (3,3 мартагача) учраш тезлиги ошди.

Микрофлораларнинг миқдорий ва сифатий ўзгаришларини қиёсий текшириш 124та пиодермияли ОИВ-инфицирланган беморларда ўтказилди.

15

БЮПда терининг умумий микробли обсеминацияси юқори бўлиши ва шартли патоген микрофлора (ШПМ)нинг ошиши тенденцияси билан ифодаланган дисбиоз аниқланди. Микроорганизмларнинг 78 штамлари ажратилди, улардан 38 (48,7%)таси грам-мусбат кокк, 15 (19,2%)таси грам мусбат таёқчалар, 11 (14,2%)таси замбуруғлар, 14 (17,9%) грам-манфий таёқчалардир. Яъни, грам-мусбат кокклар ва таёқчаларнинг камайиши фонида, ШПМ аэроб ва факультатив асоциациялари ортади. Бу гуруҳда микробларнинг умумий сони (МУС) 17707 ± 5195 КОЕ 1 см²га тенглашди, бу эса, соғлом кишилар ва оддий пиодермияларга нисбатан ҳаққоний юқори бўлди. *Staph. aureus* нинг униб чиқиш кўрсаткичи - 38,5%, гемолитик стрептококклар—30,8%, замбуруғлар - 50,0%, ичак гуруҳи бактериялари ва кўк йирингли таёқчаларнинг – 26,9% гача кўпайиши кузатилди. Бу фонда *Staph. epidermidis*нинг учраш кўрсаткичи 2,0 марта ва ногемолитик стрептококк 1,5 марта камайди, бироқ уларнинг миқдори меъёрдан ($P<0,05$) ҳаққоний нисбатда юқори бўлди. Биз томондан патоген коккли ва кокксиз микрофлоралар даражаси бўйича фарқлар аниқланди. ОИВ инфекцияси фонида БЮП билан хасталанган беморларда, қиёсий ($P<0,01$) ва назорат ($P<0,001$) гуруҳидан фарқли равишда ичак гуруҳи вакиллари ва кўк йиринг таёқчалар устунлик қилди. Тери доимий флорасининг пасайиши фонида, ШПМ миқдори статистик жиҳатдан аниқ кўпайди, бу эса пиодермиянинг рецидиви учун шароит яратади. БЮП билан хасталанган беморларда тери микрофлораси дисбиосининг ҳолати ОИВ-инфекциянинг оғирлиги ва фаоллигига тўғри пропорционал: УМСнинг меъёр кўрсаткичларидан ҳаққоний кўпайиши ОИВ-инфекциянинг III босқичида (24396 ± 867 КОЕ 1 см², 11,8 марта, $P<0,001$) аниқланди. ОИВ-инфекциясининг II клиник босқичида БЮПда *Staph. aureus* миқдори 3732 ± 218 КОЕ 1 см² ($P<0,001$) гача, III босқичда эса бу кўрсаткич 8432 ± 1162 КОЕ 1 см² гача ошди. ОИВ активлигининг ошиши билан ШПМ (*Staph. epidermidis*, *Candida sp.*) вакиллари миқдори ҳам ошиши кузатилди: ОИВ III босқичида 13548 ± 347 КОЕ 1 см² *Staph. Epidermidis* ва 4293 ± 1011 КОЕ 1 см² *Candida sp.*, ажратилди, бу эса, II босқич ва соғлом кишилардаги кўрсаткичдан ҳаққоний равишда куп ($P<0,001$, $P<0,05$).

ОИВ-инфекцияли БЧП билан касалланганларда микроорганизмларнинг 112та штамлари ажратилди. Улардан 48 (42,9%)таси грам-мусбат кокклар, 22 (19,6%)таси штамм грам-мусбат таёқчалар, 16 (14,2%)та штамм замбуруғлар, 26 (23,2%)таси грам-манфий таёқчаларга тегишлидир. Кокклар флорасининг туркумидан, стафилококкларнинг (25%) 28 штамлари ва стрептококкларнинг (17,8%) 20 штамлари ажратилди. Аэроб флоранинг кўп учрайдиган турларидан бири облигат-патоген *Staph. aureus* (40,5%) ва *Str.*

pyogens (32,4%) бўлди, бунда текширилганлар гурухида ушбу микроблар 10-4-10-5 титрларда ($4,21 \pm 0,06$ ва $4,45 \pm 0,18$ КОЕ 1 см² мос равишда) бўлганлиги аниқланди. Staph. aureus абсолют кўрсаткичларнинг ўртача миқдори 135 марта, Str. pyogens эса, соғлом кишиларга нисбатан ($P < 0,001$) 488 марта юқори, шунингдек ОИВ-манфий БЧПли беморлар кўрсаткичидан фарқининг 80 ва 214 марта юқорилиги кузатилди. Соғломлар ва назорат

16

гурухи (ОИВ-манфий БЧПли беморлар) билан таққосланганда, ШПМ нисбий миқдори, хусусан Candida sp. (56 мартага), ферментловчи грам-салбий бактерия вакиллари (191 мартага) ва P. aeruginosa (314 мартагача) ошганлиги аниқланди ($P < 0,001$). Staph. Epidermidis ва ногемолитик стрептококк назорат гурухи билан таққослаганда камроқ (24,3% ва 21,6% мос равишда) аниқланди, аммо улар сонининг миқдори юқори бўлди ($4,17 \pm 0,04$ ва $3,27 \pm 0,19$ КОЕ 1 см²). Олинган натижалар, ОИВ-инфекциясининг III босқичида БЧПли беморларда 1 см² терида МУС купайганлигини (102032 ± 5701 КОЕ 1 см²), бу меёр кўрсаткичларидан 49,6 марта ва II босқичга қараганда ҳаққоний ($P < 0,001$) юқори бўлганлигини кўрсатади.

ОИВ-инфекциясининг II ва III босқичларида БЧПли беморларда 1 см² терида МУСнинг ошиши фонида Staph. epidermidis учраш частотаси 1,4 марта пасайди, бу IV босқичидаги кўрсаткичлардан статистик яққол фарқ қилди. Назорат гурухи билан солиштирганда, 1 см² терида МУС 65 марта ортди, стрептококк флорасининг миқдори кескин ўсди. Шундай қилиб, патоген флоранинг (Str. pyogens) миқдор кўрсаткичлари ОИВ инфекциясининг III босқичида, назорат гурухига нисбатан, 458 марта, IV босқичда эса 728 марта юқори бўлди. ОИВ IV босқичида МУС 1 см² тери юзасида 91003 ± 4376 КХБни ташкил қилди (ОИВ II босқичида 3,3 марта юқори ва III босқичда 1,6 марта юқори). ОИВ IV босқичидаги беморларда тери грам-манфий микрофлораси орасида ичак флораси (эшерихия) вакиллари миқдори II клиник босқичига қараганда 3,7 марта ортди ва ОИВ инфекцияси III босқичига қараганда эса 1,3 марта ортди. P. aeruginosa миқдори ичак гурухи кўрсаткичлари билан солиштирганда, ОИВ II босқичидаги беморларда 3,1 марта, III босқичида эса, 10,5 марта паст бўлди. Аксинча, ОИВ-инфекциясининг IV босқичида, P. Aeruginosa миқдори ичак гурухи бактерияларидан 3,3 марта кўплиги аниқланди. МУС ўртача 1 см² терида 71088 ± 5733 КХБни ташкил қилди, бу эса меъёрдаги ва ОИВ инфекциясининг II – III босқичларидаги беморлар кўрсаткичлари билан солиштирилганда юқори бўлди ($P < 0,001$).

ОИВ-инфицирланган иккиламчи пиодермияли (ИП) беморлар терисидан микроорганизмларнинг 163 штаммлари ажратилди. Улардан 48(41,9%) - грамусбат коккларга, 19(11,7%) – грамусбат таёқчаларга, 36(22,1%) – замбуруғларга ва 41(25,1%) штаммлар грам-манфий таёқчаларга тегишли. Тери микрофлорасининг учраш частотаси ОИВ-манфий ИПли беморларниқидан яққол ажралиб турди: грам-усбат кокклар ва

таёкчаларнинг миқдорининг пасайиши билан, терининг ШПМнинг аэроб ва факультатив ассоциациялари ошди – грам-манфий таёкчалар (25,1%гача) ва замбуруғлар флораси (22,1%гача). Бу кўрсаткичлар назорат гуруҳдагидан 5,9 ва 5,2 марта ва ОИВ-манфий ИПлардагидан 2,0 ва 1,6 марта кўп.

ОИВ-мусбат ИПли беморларда ажратилган 67 коккли штаммлардан стафилококкларнинг 43 (67,2%) ва стрептококкларнинг 24 (32,8%) штаммларининг турлари ажратилди. Кўпроқ облигат-патоген *Staph. aureus* (32,7%) ва *Str. pyogens* (31,1%), кўпчилик текширилганларда баланд титрларда – 10^4 - 10^5 , гуруҳда ўртача $4,02 \pm 0,13$ ва $3,34 \pm 0,19$ КОЕ 1 см², мос

17

равишда, униб чиққан. Шу бактерияларнинг ўртача абсолют кўрсаткичлари ИПли ОИВ-манфий беморларга нисбатан ҳаққоний (19,4 ва 14,6 марта) кўпайган. Шу гуруҳда шартли-патоген ва ферментловчи грам-манфий бактерияларнинг агрессив турларининг сони яққол кўпайган *E. Colli*-45,4%, *P. vulgaris* 31,8%, *Kl. pneumoniae* 22,8%. Оксидаза-мусбат грамманфий *P. aeruginosa* ($3,02 \pm 0,05$ Log.KOE 1cm²) сони назорат гуруҳига ($1,95 \pm$ Log.KOE 1cm²) нисбатан яққол ошган. ($P < 0,001$). Шартли патоген замбуруғлар флораси ҳаққоний равишда ошган: ачитқи замбуруғсимон (4,1 марта) ва мўғор замбуруғи (26,2%) ($P < 0,001$).

ОИВ инфекциясининг клиник босқичига боғлиқ ҳолда ИПларда, тери дисбиозидagi бузилишда ҳам фарқ кузатилган. ОИВ III клиник босқичида, терининг 1 см² МУС 42838 ± 1783 КОЕга тенг, бу назорат гуруҳидан (21 марта ($P < 0,001$)) ва ОИВ II клиник босқичидан ($P < 0,001$) кўп. Шу каби ўзгариш тилларанг стафилококк ва ичак гуруҳи вакилларида ҳам кузатилди: ОИВ 3 клиник босқичида бу кўрсаткич соғломларга нисбатан 229 ва 127 марта, ва ОИВ II клиник босқичига нисбатан 10,1 ва 7,7 марта ($P < 0,001$) кўпайган.

ОИВ IV клиник босқичидаги ИПли беморларда терининг коккли ва грам-манфий, таёкчасимон ва замбуруғли микрофлорасининг миқдорий ва сифатий диспропорцияси кузатилди. Мазкур гуруҳдаги бемор терисидан микроорганизмларнинг 43 та штамми ажратилди. Улардан 15 штамми коккли (34,9%), 15 штамми грам-манфий таёкчалар (34,9%), 11 штамми замбуруғлар (25,6%) ва фақат 2 штамми (4,6%) облигат грам-мусбат таёкчалар штаммига таалукли эди. Облигат граммусбат бактерияларнинг камайиши билан ичак флораси вакиллариининг (64,4%гача), кўк йиринг таёкчасининг (42,8%гача) ва *Candida sp.* миқдор кўрсаткичи 9380 ± 3186 КОЕ 1cm² терида (меёрдан 87,7 марта ортик) кўпайиши кузатилди. 37,5% беморда мўғор замбуруғи пайдо бўлди, хусусан 78,6% беморда замбуруғлар флораси аниқланган.

Шундай қилиб, ИП бўлган беморларда тери микробиоценозининг бузилиши ОИВ-инфекциясининг фаоллиги билан боғлиқ бўлди: ОИВ инфекциясининг II – III клиник босқичларида кўпинча кокк флораси, IV босқичида эса ичак флораси ва замбуруғ бактериялари аниқланди. ШПМнинг юқори частотада аниқланиши, ОИВнинг узок вақт иммун тизимида таъсири ва организмни

бактерия метаболизми маҳсулотларига сенсibiliзацияси оқибатида терининг барьер фаолияти пасайиши ҳақида далолат беради.

«Пиодермияли ОИВ–мусбат ва ОИВ-манфий беморларда иммуно логик кўрсаткичлар тавсифи» деб номланган бешинчи бобда ОИВ-инфекцияли пиодермия билан хасталанган 71 ва 39 ОИВ салбий пиодермияли беморларда ўтказилган хужайра ва гуморал иммунитет, лимфоцитар активацион маркерлари таркиби, периферик қонда асосий қарши ва яллиғланувчи цитокинларни текшириш натижалари келтирилади. ОИВ манфий пиодермияга учраган беморларнинг барча гуруҳларида нисбий лимфоцитоз кузатилиб, лимфоцитларнинг абсолют кўрсаткичи ($2157 \pm 117,5$ ва $2265 \pm 8,3$ кл/мкл қарши $2019 \pm 51,0$ кл/мкл га мувофиқ, $P < 0,05$) ҳаққоний ортиган эди. Барча гуруҳларда CD3+ умумий пуланнинг нисбий ва абсолют

18

таркиби назоратга нисбатан ҳаққоний пасайди ($48,1 \pm 0,7\%$ $63,7 \pm 1,35\%$ га қарши). ИРИ пасайди ва барча гуруҳларда ўртача 1,6 ни ташкил қилди. CD4+ даражаси иккала гуруҳда назорат гуруҳи билан солиштирганда абсолют ва нисбий кўрсаткичлари пасайди ($P < 0,05$). Шунингдек CD8+ нинг нисбий ва абсолют миқдори ва CD20+ лимфоцитлари иккала гуруҳда пасайган.

ОИВ-инфекцияли бемор иммунитетини кўрсаткичлари текширувдан ўтказилди (2-жадвал). Бирламчи чуқур пиодермияларда (БЧП) Т–хужайра ларнинг умумий пулини пасайиши CD4+, CD8+ Т–лимфоцитлар иммуно регулятор субпопуляция диспропорциясининг В–лимфоцитлар таркибининг камайиши аниқланди.

CD3+ лимфоцитлар даражасининг пасайиши, CD4+ лимфоцитлар миқдорининг камайиши ҳисобига содир бўлди, бу ОИВ билан хасталанган беморлар учун характерлидир. ИЧП билан хасталанган беморлардаги иммун кўрсаткичлар солиштирилганда кескин фарқлар аниқланмади ($P < 0,05$), ўзгаришларнинг умумий тенденцияси эса сақланиб қолди. CD4/CD8, (ИРИ) назоратга ($2,01 \pm 0,09\%$, $P < 0,001$) муносабат бўйича иккала гуруҳда ҳам пасайди, бироқ статистик жихатдан бир-биридан фарқ қилмади ($P < 0,05$). ИРИ нисбатини 1,0 дан пастга силжиши кузатилди, бу эса ОИТС учун хосдир. CD16 нисбий миқдори назоратга нисбатан ортиди, лекин абсолют кўрсаткичи камайди ($P < 0,001$). Бундай ўзгариш полимикроб агрессия учун характерли. БЧПда CD20+ лимфоцитлар миқдорининг чуқур танқислиги кузатилди ($P < 0,001$). ОИВ-инфекцияси фонида пиодермия билан хасталанган беморларда, айниқса БЧПда, CD25+ маркерининг нисбий ва абсолют кўрсаткичи назорат гуруҳига ($P < 0,001$) нисбатан пас, бу Т-хелперлар функционал фаоллигининг пасайишини кўрсатади. CD38+ абсолют кўрсаткичи кескин пасайиши ($P < 0,001$) фонида, CD38+ нисбий миқдорини бир-оз ошиши аниқланди (2-жадвал).

Иммунокомпетент хужайраларнинг негатив активацияси даражаси аниқловчи, апоптотик маркерлардан бири сифатида, CD95-маркер – Fas (CD95, APO-1) – рецептор, фаоллашган моноклелерлар билан

экспрессирланган мембрана қўлланилди. ОИВ-инфекцияси фонида БЧПга учраган беморларда СД95+ табиий хужайраларининг нисбий миқдори 1,3 марта, ИЧПда эса, назорат гуруҳи билан солиштирганда 1,4 марта ($P<0,001$) ошди, назорат гуруҳи билан таққослаганда айна вақтда абсолют миқдор кўрсаткичи пасайди ($P<0,001$). СД25+, СД38+ лимфоцитлар ва СД95+ рецепторлар экспрессияси сифатий ва миқдорий кўрсаткичларининг бузилиши ОИТСнинг прогрессивланишида ва пиодермияларни оғир кечишида асосий ва ҳал этувчи омил бўлиб ҳисобланади.

IgA, IgM, IgG концентрацияси ва секретор sIgA концентрацияси таққослаш гуруҳидаги (ОИВ инфекция фонида БЧП ва ИЧП) беморлар қон зардобидан текширилди (3-жадвал). Иккала гуруҳ таққосланганда иммуноглобулинларнинг барча синфларида сезларли ўсиши аниқланди, бу эса, ОИВ-инфекцияли беморларда В-лимфоцитларнинг поликлонал активациясини кўрсатди. Бунда иккала гуруҳда меъёр билан солиштирилганда sIgA даражаси (айниқса ИЧП ($P<0,001$) да) аниқ пасайди.

19

ОИВ-инфекцияси фонида пиодермияга учраган беморларда периферик

2-жадвал.

Пиодермияли ОИВ-инфицирланган беморлар қонида иммунитет ва лимфоцитлар маркерлари фаоллиги кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар		Назорат гуруҳи n=21	ОИВ-инфицирланган пиодермияли беморлар	
			БЧП (n=34)	ИП(n=37)
Лейкоцитлар	абс	6459 ± 161	3790± 115**	3986± 115**
Лимфоцитлар	в %	33,7 ± 0,66	24,3±0,64**	25,4±0,60**
	абс	2177 ± 65	921±38**	1013±34**
CD3	в %	59,3 ± 1,1	42,3±1,05**	47,6±1,12**••
	абс	1293 ± 47	391±22**	482 ±24**•
CD4	в %	32,3± 1,1	18,1±0,74**	21,2±0,83**•
	абс	704± 32	174±14**	215 ±14**•
CD8	в %	16,4 ± 0,7	22,2±0,76**	20,4±0,75**
	абс	358 ± 21	204±11**	207 ± 8,1**
CD4/CD8	в %	2,01 ± 0,09	0,98±0,04**	1,07±0,06**
CD16	в %	11,5 ± 0,67	16,2±0,58**	19,9±0,68**••
	абс	251 ± 19	148±7,2**	201±8,4**••

CD 25	в %	27,9 ± 1,23	16,2±1,1**	18,7±0,91**
	abc	608 ± 28	149±14,2**	189±15**
CD 38	в %	23,1 ± 0,78	39,2±1,42**	34,9±1,08 **•
	abc	500 ± 19	361±11**	353±11**
CD 95	в %	25,7 ± 0,94	34,2±1,23**	36,5±1,14**
	abc	559 ± 25	315±11**	369±12**••
CD 20	в %	21,7± 0,56	26,2±0,93**	30,6±0,99**•
	abc	472 ± 21	241±10,4**	305±12,07**••

Изох: Назоратдан ҳаққоний фарқи. * - P<0,05; ** - P<0,001; ва биринчи гуруҳдан олинган маълумотдан (••- P<0,001; • - P<0,05).

CD95+ рецепторлар экспрессияси сифатий ва миқдорий кўрсаткичларининг бузилиши ОИТСнинг прогрессивланишида ва пиодермияларни оғир кечишида асосий ва ҳал этувчи омил бўлиб ҳисобланади.

IgA, IgM, IgG концентрацияси ва секретор sIgA концентрацияси таққослаш гуруҳидаги (ОИВ инфекция фонида БЧП ва ИЧП) беморлар қон зардобидан текширилди (3-жадвал). Иккала гуруҳ таққосланганда иммуноглобулинларнинг барча синфларида сезларли ўсиши аниқланди, бу эса, ОИВ-инфекцияли беморларда В-лимфоцитларинг поликлонал активациясини кўрсатди. Бунда иккала гуруҳда меъёр билан солиштирилганда sIgA даражаси (айниқса ИЧП (P<0,001) да) аниқ пасайди.

ОИВ-инфекцияси фонида пиодермияга учраган беморларда периферик қонида IL - 1β, IL – 8, IL – 18 яллиғлантирувчи цитокинларининг асосий маҳсулоти ошганлиги белгиланди. IL – 8 и IL – 18 (P<0,001) хемокинлар

20

концентрацияси кўтарилган, бироқ, яллиғланишга қарши IL – 10 цитокиннинг кўрсаткичи пасаймаганлиги кузатилди.

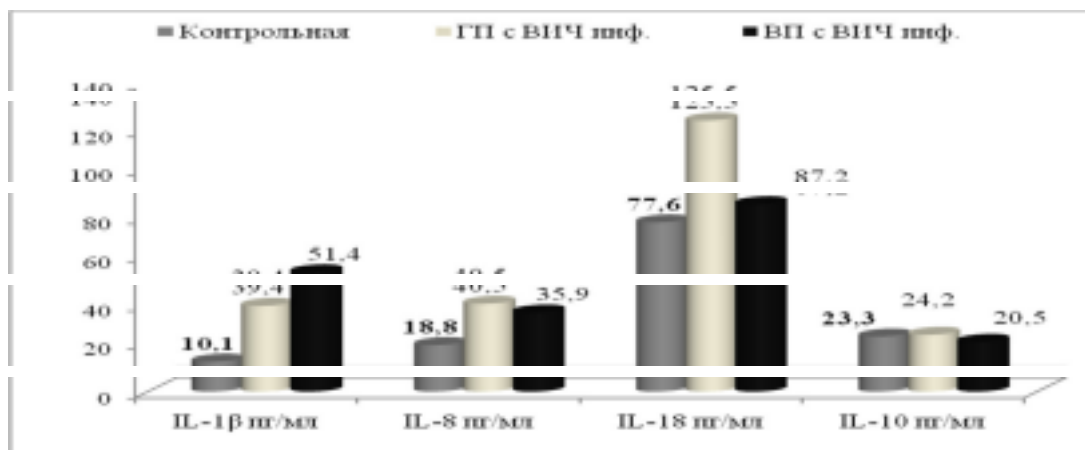
3-жадвал.

Бирламчи ва иккиламчи пиодермияли ОИВ-инфицирланган беморлар қонида IgA, IgM, IgG концентрацияси ва секретор sIgA кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат	БЧП	ИП
IgA, г/л	1,7±0,04	2,19±0,78*	2,28±1,1* ^
IgM,г/л	1,07±0,21	1,79±0,32*	2,12±0,96*^
IgG,г/л	10,6±1,03	19,05±2,03*	25,9±2,01*^

sIgA,мг%	38,5+4,32	35,5+2,6	31,5+3,2*^
----------	-----------	----------	------------

Изох – Р* назоратга ҳаққоний, Р^ - БЧП гуруҳига



4-расм. Пиодермияли ОИВ-инфицирланган беморлар қонида цитокинлар концентрациясининг кўрсаткичлари

Шундай қилиб, БЧПда бу кўрсаткич назорат гуруҳидан 3,9($P<0,001$) марта юқори бўлди. ИЧП да БЧПга нисбатан IL - 1β миқдори 1,3 марта ($P<0,05$) ва назорат гуруҳи кўрсаткичидан 5,1 марта ($P<0,001$) ортган эди. Шулар билан қаторда IL – 8 ва IL – 18 хемокинлар концентрациясининг ошиши аниқланди($P<0,001$). БЧП ва ИЧПларда яллиғланишга қарши цитокини IL–10 миқдорининг камайиши кузатилмаган.

ОИВ нинг барча клиник босқичларида, айниқса 4 клиник босқичида, иммун жавобининг прогрессив пасайиши аниқланди (4-жадвал). CD4+ лимфоцитларнинг ўсиб бораётган дефицити цитоксик CD8+ лимфоцитининг нисбий миқдорининг камайиши ИРИ кўрсаткичини 1,19 II клиник босқичидан, 4 клиник босқичда 0,77 га қадар камайиб боришига олиб келади ($P<0,001$). CD16+нинг абсолют кўрсаткичини назорат гуруҳига нисбатан, II босқичидан бошлаб пасайиб бориб, 4 босқичга бориб 2,5 баравар кам бўлганлиги ($P<0,001$) аниқланди.

ОИВнинг II дан IV клиник босқичигача, назоратга нисбатан, CD25+ экспрессиясининг прогрессив пасайиши кузатилди ($P<0,001$), CD38+лар экспрессиясининг нисбатан кўтарилиши уларнинг абсолют таркибининг пасайиши фонида, CD3+ лимфоцитлар миқдорини пасайиши билан корреляцияланади. ОИВ II клиник босқичидан бошлаб лимфоцитларга CD95+ рецепторлар экспрессияси ортиб борди, айниқса абсолют

кўрсаткичларда ($P<0,001$), бу ОИВ IV клиник босқичида кескин намоён бўлди.

ОИВ инфекцияси турли босқичларида БЧП ва ИЧП билан хасталанган

4-жадвал.

ОИВ-инфекциясининг турли клиник босқичларида пиодермиялар билан касалланган беморларда иммун тизими кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар		Назорат n=21	II босқич II=11	III босқич II=13	IV босқич II=13
Лейкоцитлар	абс	6459± 161	4473± 162**	3604± 128**	3396 ± 117**••
Лимфоцитлар	в %	33,7 ±0,66	26,3±1,0**	25,4±1,07**	21,4±0,78**••
	абс	2177 ± 65	1177±65**	915±41**	729±25**••°°
CD3	в %	59,3 ± 1,1	47,0±1,49**	43,1±1,56**	37,5±1,39**••
	абс	1293 ± 47	553±28**	394 ±24**••	274±15,0**••
CD 4	в %	32,3± 1,1	23,0 ±0,88**	18,2±0,85**••	13,8±0,46**••
	абс	704± 32	269±24**	165±10,6**••	101 ±4,2**••°°
CD 8	в %	16,4 ± 0,7	20,3±1,15*	26,0±0,94**••	20,0±1,15*
	абс	359 ± 21,2	239 ± 19,7**	238±14,2**	145± 9,8**••°°
CD4/CD8	в %	2,01± 0,09	1,19±0,04**	0,76±0,05**••	0,77±0,05**••
CD16	в %	11,5± 0,67	13,1±0,94**	19,1±0,63**••	15,9±0,71**••°°
	абс	251 ± 19	155±15,2**	174±9,77**	116±5,6**••°°
CD 25	в %	27,9 ± 1,2	24,9±1,3	13,8±0,85**••	11,4±0,82**••
	абс	608 ± 28	292±21**	127±10,0**••	83±8,0**••°°
CD 38	в %	23,1 ±0,78	31,7±1,1**	38,6±2,28 **•	6,3±1,77 **••°
	абс	500 ± 19	373±11**	353±24**	337±18**
CD 95	в %	25,7± 0,94	27,6±1,4	32,6±1,5**•	41,5±1,3**••
	абс	559 ± 25	324±25**	297±20**	301±13**

Изох: Назоратдан ҳаққоний фарқи. * - P<0,05; ** - P<0,001; ва биринчи гуруҳдан олинган маълумотдан (•• - P<0,001; • - P<0,05).

беморларда гуморал иммунитет ва цитокинлар маҳсулоти кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили ўтказилди (5-жадвал). БЧПларда CD20+ ОИВнинг барча клиник босқичларида пасайган, энг паст абсолют кўрсаткич 4 босқичда кузатилган. Умумий гипериммуноглобулинэмия IgA, IgM, IgG фонида, энг юқори кўрсаткич ОИВ инфекциясининг ; IV клиник босқичида кузатилди. sIgA миқдори 2 клиник босқичда кўтарилган, аммо III, айниқса IV клиник босқичда пасайган (29,6±0,94мг%).

Гиперцитокинемиянинг кескинлиги персистентцияловчи инфекциянинг оғирлигига боғлиқ бўлди. ОИВ инфекциясининг II ва III босқичларидаги беморларда 1-турдаги IL-1 β , IL-8, IL-18 цитокинлар даражаси, назоратдан кўрсаткичидан ($P<0,001$; $P<0,001$; $P<0,05$) ошиб кетди, IV босқичда эса уларнинг концентрацияси пасайди. CD4+ хелперлар популяциялари ўртасида Th1 хужайраларнинг қарахтлиги ҳисобига Th2 хужайралар томонига мувозанатнинг силжиши кузатилди, бу ОИВ инфекцияси IV босқичининг ривожланиши ҳақида далолат беради (5-расм).

22

5-жадвал

ОИВ инфекцияли беморларда, клиник босқичлари бўйича БЧП билан касалланган беморлар қонида гуморал иммунитет кўрсаткичлари

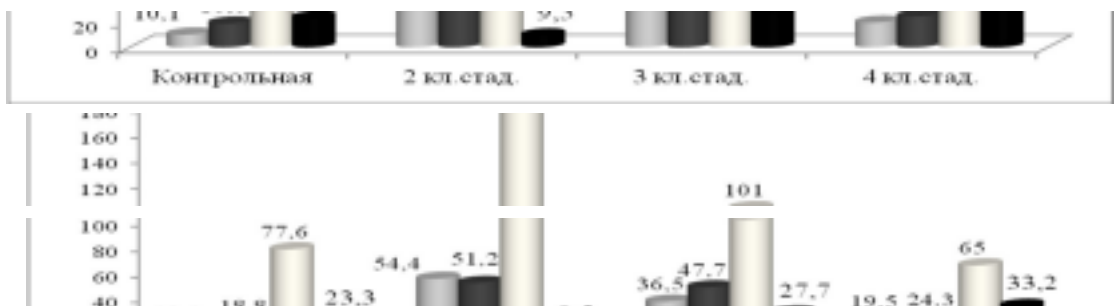
Кўрсаткич	Назорат гуруҳ	II босқич	III босқич	IV босқич
CD20, %	21,7 $\pm$ 0,56	22,3 $\pm$ 0,81	30,3 $\pm$ 1,15***	25,5 $\pm$ 1,26* $\bullet$
CD20 ,абс	472 $\pm$ 21	264 $\pm$ 12,9**	277 $\pm$ 18,7**	186 $\pm$ 7,6*** $\bullet$
Ig M, г/л	1,07 $\pm$ 0,04	1,56 $\pm$ 0,09**	1,85 $\pm$ 0,07**	1,93 $\pm$ 0,07***
Ig G, г/л	10,6 $\pm$ 0,37	16,5 $\pm$ 0,88**	19,1 $\pm$ 0,89**	21,2 $\pm$ 1,02**
Ig A, г/л	1,70 $\pm$ 0,06	2,02 $\pm$ 0,08*	2,17 $\pm$ 0,09**	2,37 $\pm$ 0,21**
sIg A, мг%	38,5 $\pm$ 1,15	44,1 $\pm$ 1,88*	34,1 $\pm$ 1,40**	29,6 $\pm$ 0,94*** $\bullet$

Изоҳ: Назоратдан ҳаққоний фарқи. * - $P<0,05$; ** - $P<0,001$; ва биринчи гуруҳдан олинган маълумотдан ($\bullet$ - $P<0,001$; $\bullet$ - $P<0,05$).

IL –10 даражаси ОИВнинг II босқичида назорат гуруҳига нисбатан ($P<0,001$) паст бўлди, бироқ III ва айниқса IV босқичларда ҳаққоний кўтарилган ($P<0,001$). ОИВ инфекцияни турли босқичларида, ИЧПларда гуморал иммунитет кўрсаткичларининг ва ўрганилаётган цитокинларнинг спонтан продукциясининг ўзгариши БЧПлардаги кўрсаткичлар билан ўхшашлиги кузатилди (6 жадвал).

Шундай қилиб ОИВ инфекцияси фонидаги пиодермияларда ифодаланган хужайра ва гуморал иммунитетнинг миқдорий ва функционал бузилиши, (CD8+ CD38+), шу билан бирга апоптозни индуцирловчи CD95+хужайралари активацион антигенлар экспрессияси ва цитокинларни спонтан маҳсулотлари кузатилди. Олинган натижалар ОИВ-инфекцияли беморларда учрайдиган пиодермиянинг авж олиши ва сурункали





5-расм. ОИВ инфекцияли беморларда клиник босқичларга кўра БЧП билан хасталанган беморлар қонида цитокинлар кўрсаткичи
кечиши омиллари баҳо бериш ва прогностик мезонларни аниқлаш имконини берди.

Диссертациянинг «ОИВ-инфицирланган беморларда пиодермия нинг комплекс патоген терапияси самарадорлигини баҳолаш» деб номланган олтинчи бобида даволаш натижалари берилди, клиник-лаборатор кўрсаткичлар динамикасини ҳисобга олган ҳолда даволаш самарадорлигига баҳо берилди. Беморларда пиодермия қўзғатувчиларининг кўпроқ қўлланиладиган антибиотикларга сезувчанлиги текширилди. Қўзғатувчилар-

23

нинг антибиотикограммалари ички ва турлараро вариабеллик билан

6-жадвал

ОИВ инфекцияли беморларда клиник босқичларга кўра ИЧП билан хасталанган беморлар қонида гуморал иммунитет ва цитокинлар маҳсулоти кўрсаткичлари.

Кўрсаткичлар	Назорат	II босқич	III босқич	IV босқич
CD20, %	21,7±0,56	27,9±1,56**	33,6±2,1**•	30,2±1,35**
CD20, абс	472 ± 21	367±28**	312±20**	259±11***•°
Ig M, г/л	1,07±0,04	1,81±0,05**	2,14±0,05***••	2,35±0,17***••
Ig G, г/л	10,6±0,37	24,0±2,53**	28,8±2,06**	24,8±0,73**
Ig A, г/л	1,70±0,06	2,15±0,09*	2,46±0,21**	2,22±0,07**
sIg A, мг%	38,5±1,15	41,1±1,35*	33,2±1,32*	28,3±1,13***•°
IL– 1β, пг/мл	10,1±0,66	88,1±7,19**	52,2±5,89***••	23,4±1,14***••°
IL – 8, пг/мл	18,8±1,02	83,6±12,6**	19,9±2,34••	14.9±1,5*••
IL -18 пг/мл	77,6±3,7	167,0±11,4**	79.04±5,0••	33,6±5,33***••°

IL -10 пг/мл	23,3±0,86	9,7±0,90**	11,8±1,44**	35,5±2,0**••°°
--------------	-----------	------------	-------------	----------------

Изох: Назоратдан ҳаққоний фарқи. * - P<0,05; ** - P<0,001; ва биринчи гуруҳдан олинган маълумотдан (••- P<0,001; • - P<0,05).

характерланади. Кўпчилик ажратилган культуранинг дорига чидамлилиги аниқланди. Штаммларнинг ярмидан кўпи *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* цефалоспориннинг 3-авлоди (цефтриаксон), фторхинолон (левофлоксацин, офлоксацин) макролидларга (кларитромицин) 54,2% дан 85,2% юқори сезувчанлигини сақлаб қолди. Резистентли штаммларнинг энг катта кўрсаткичи *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Proteus sp*, *Pseudomonas aeruginosa* културалари орасида аниқланди. *S. aureus* културалари ҳаммадан кўпроқ аминогликозидлар (гентамицинга, канамицинга), шунингдек стрептомицин, доксициклинга чидамлидир. Бошқа микроб турлари орасида танланган барча препаратларга юқори сезувчанлиги бўлган *Streptococcus saprophyticus*нинг яқка штамларида, стрептомицинга фақат *Proteus sp.* ва *Escherichia coli*да кузатилди.

Даволаш самарадорлиги ОИВ-инфекцияли пиодермия билан хасталанган 124та беморда 2та қиёсий гуруҳда текшириб баҳоланди. ОИВ инфекцияли барча беморлар даволаш стандартларига мувофиқ АРВ терапия олдилар: нонуклеозид табиатли айлана транскриптазлар, ингибиторлари Ламивудин (Эпивир) ва протеазалар енгитибиторлари-Коллетра. Беморлар умумий ахволи (сурункали гепатит, холецистит, пиелонефритва ҳоказо) ва асоратлар бўлиши мумкинлигини ҳисобга олган ҳолда цефалоспоринлар 3-авлоди (Цефтриаксон), фторихинолонлар-левофлоксацин (Леворекс) ва Офлоксацин, макролидлар-кларитромицин (Меристат) танлаб олинди. Маҳаллий даволаш хлоргексидинли антисептик эритмалар ва поликомпонентли антибактериал мадҳамлар (суртмалар) ёрдамида ўтказилди. 61 беморда (1-назорат гуруҳи) анъанавий даво ўтказилди. 2-

гуруҳда (асосий) 64 бемор умумий препаратлар билан бир қаторда

24

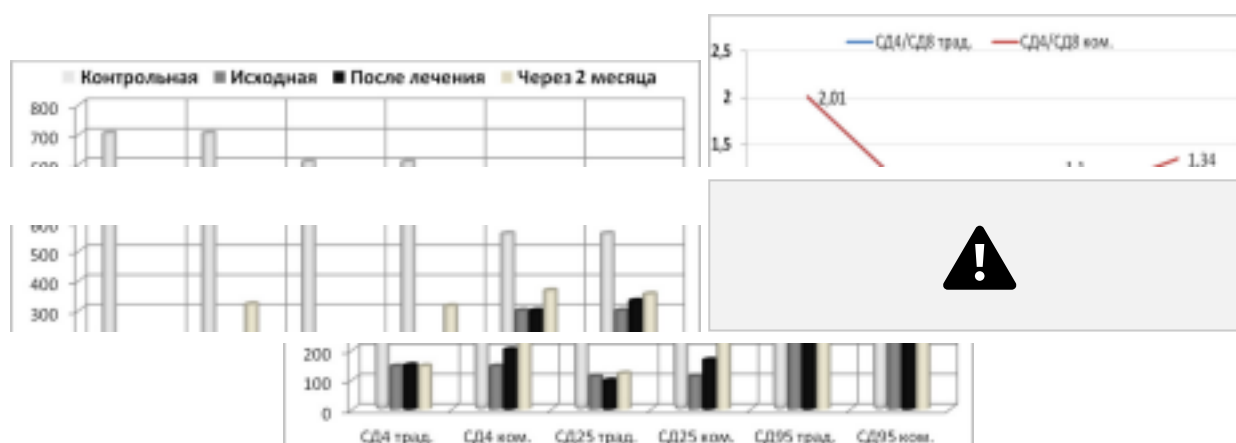
“Виферон”-3 ректал суппозиторийлари орқали даво ўтказилди: 1500000тб дан, кунига 2 марта 10 кун давомида, кейин 1 суппозиторий кунига 2 марта ҳафтада 3 марта 2 ой давомида тавсия этилди.

Пиодермияни комплекс (беморларнинг умумий ахволи ва кайфияти, яллиғланиш белгилари муддатини қисқариши ва пустулалар регреси, эрозия ва яраинг битиши, инфильтратларнинг сўрилиши) даволашнинг клиник самарадорлигини даводан сўнг ва кечиктирилган натижалар бўйича баҳоланди. Даволашнинг ўртача давомийлиги, 1 йил давомида ремиссиянинг узайиши, рецидивлар сонини кузатиш инобатга олинди. Даволаш жараёнида ўтказилган терапиянинг асорати аниқланмади. Препаратларни қабул қилиш қониқарли бўлди. Стационарда даволашнинг ўртача давомийлиги 1-гуруҳда

14,8±2,0 кунни ташкил этди, терининг сезиларли яхшиланиш жараёни 13,1±1,6 кун даволашда, пустулларнинг тўлиқ регресси ва 18,7±2,3 чи кунда яра нуқсонларининг чандикланиши кузатилди. Виферон билан комбинацияланган даволашда БП бўлган беморларда микробиологик соғайиш 85,8% ҳолатларда, ИП да 86,7% беморда бўлди. Пиодермия кўзгатувчиларини аниқлаш частотаси камайди: *Staphylococcus aureus* – 14 марта, *Escherichia coli* – 2,5 марта, *Ps. aeruginosa* – 3,0 марта, пиодермиянинг бошқа кўзгатувчилари аниқланмади. Умумий уруғланиш даволашгача бўлган дастлабки маълумотларга нисбатан 91% гача пасайди, шунингдек анъанавий даволашда бу кўрсаткич 54,7% га тенг бўлди. Аралаш микст – инфекцияда микробли колонизация даражасининг пасайиши, анъанавий даволаш билан солиштирганда ўртача 3 ва 4 мартага тезроқ кечгани белгиланди.

Анъанавий даволашдан кейин клиник соғайиш 46,4% беморда, Виферон билан даволашда эса 83,9% беморда бўлди. Даводан сўнг, 1 йил кузатув давомида, комбинацияланган терапияда пиодермия рецидивлари аниқланмади, назорат гуруҳида рецидивлар 19,4%, жараённинг авж олиши 32,2% ҳолатларда белгиланди.

Иммунологик текширувлар динамикада ўтказилган (даволангандан сўнг ва 2 ой ўтгач). Анъанавий даво усулларида сўнг беморларда лейкоцит ва лимфоцитлар миқдори, жумладан CD4+ ва CD8+ ларники, бошланғич кўрсаткичлари ($P>0,05$) ҳаққоний ўзгармади, хужайравий ва гуморал иммунитет ва цитокин профили томонидан чуқур етишмовчилик сақланиб



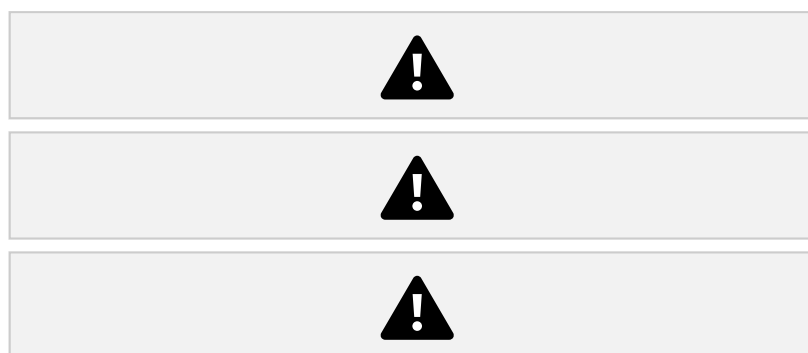
6-расм. Анъанавий ва комплекс даволаш жараёнида ОИВ-инфицирланган беморларда CD4, CD8, CD25, CD95 кўрсаткичлари динамикаси

қолган. Комплекс даволашдан сўнг ва 2 ой ўтгач, CD3 ларнинг нисбий ва абсолют кўрсаткичлари бошланғич кўрсаткичга нисбатан 1,2 ва 1,8 марта ошган ($P<0,05$; $P<0,001$)

Беморларда CD4+ хужайраларнинг нисбий ва абсолют кўрсаткичлари комплекс даволашдан аввал 17,6±0,79% ва 146±9,5 мкл/мл мослиги кўрсатилган, даводан сўнг бу кўрсаткичлар 53% беморларда ҳаққоний

равишда кўтарилди ва 200мкл/млдан ошиб, 2 ой ўтгач ўрта ҳисобда $26,6 \pm 1,04\%$ ва 333 ± 40 мкл/мл кўрсаткичга тенглашди. CD8+ лимфоцитлар миқдори бошланғич кўрсаткичларга нисбатан ($P < 0,001$)га пасайган. ИРИ 0,77% дан 1,34%гача кўтарилди (6-жадвал). CD16+ хужайраларнинг миқдори ҳаққоний равишда пасайиши, CD25+ ва CD95+ лимфоцитлар умумий кўрсаткичи кўтарилди., CD38+ эса аксинча пасайди ($P < 0,001$). Шундай қилиб, Виферон билан комплекс даводан иммунорегулятор субпопуляцияларини дисбалансини Т-лимфоцитларнинг камайишига эришилди, CD25+, CD38+ ва CD95+активацион маркерлар экспрессияси меъёрлаштирилди. Бироқ, ОИВ пиодермияли беморларда АРВ-терапия Виферон билан комплекс даво ўтказилганда 2 ва 3 клиник босқичларда юқори самарадорликни кўрсатди, 4-клиник даврда эса, таъсири юқори даражада бўлмади.

Комплекс даво натижасида гуморал иммунитет ижобий томонга ўзгарди: текширувлар якунида CD20+ нисбий сони меъёр чегарасида бўлди, аммо абсолют сони пастлигини кўрсатти. Қон зардобиди IgM концентрацияси пасайди ($P < 0,001$). Қондаги IgG миқдори даводан сўнг пасайди, бироқ 2 ойдан сўнг $25,2 \pm 0,89$ г/л гача кўтарилди, бу бошланғич на назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ҳаққоний равишда баланд эди ($P < 0,001$). Қон зардобиди Ig G миқдори деярли ўзгармади. Сўлакдаги sIgA миқдори комплекс даволаш якунида бошланғич ($33,2 \pm 1,32$ мг/%, $P < 0,001$) кўрсаткичлардан фарқ қилмади, лекин 2 ой ўтгач $42,8 \pm 1,45$ мг/%га кўтарилди ($P < 0,001$). Яллиғлантирувчи цитокинлар махсулотининг меъёрланиш тенденцияси кузатилди. Қонда IL – 1βмиқдори 1,8 марта ($33,0 \pm 1,98$ пг/мл дан $18,5 \pm 1,38$ пг/мл ($P < 0,001$ гача) камайди, IL – 8 даражаси $25,1 \pm 2,1$ пг/мл ни ташкил қилди ва бошланғич кўрсаткичлардан ($P < 0,05$) 1,5 марта паст эди. IL – 18 даражаси ҳам шу каби пасайди (7-расм). Яллиғланишга қарши IL – 10 цитокинларнинг миқдори меъёрга келди ва даводан 2 ой ўтгач бошланғич кўрсаткичдан 1,5 баробар ошди.



7-расм. Анъанавий ва комплекс даво натижасида пиодермияли ОИВ инфицирланган беморларда IL-18 кўрсаткичлари.

Шундай қилиб, ОИВ-инфицирланган пиодермияли беморларда Виферон-ректал суппозиториялари билан ўтказилган комплекс даво беморларнинг иммунологик статусига ижобий таъсир кўрсатади. Виферон

иммун тизимнинг носпецифик ва специфик модуляторидир, Т-хужайравий иммунитетни, CD4+лимфоцитлар активациясига, CD20+ларни поликлонал активациясини пасайтиришга, ИРИ ошишига кўмаклашади. ОИВ инфекциясини бошланғич босқичларида иммун тизимдаги ўзгариш ва вирус репликацияси юқори бўлмаган ҳолат Т-хелперлар ОИВ специфик иммун жавобини ишлаб чиқара олади, АРВТ билан виферонни қўллаш ОИВга қарши иммун жавобни кучайтиради.

ХУЛОСА

1. ОИВ-инфекцияли беморлар орасида, ички аъзолар, тери ва шиллик қаватларнинг турли зарарланишлари билан, II ва III клиник босқичлари (23,8% ва 59% мос равишда) кузатилган. Тери ва шиллик қаватларнинг зарарланиш ҳолатлари 71,9% беморда, улар ичида сурункали кечаётган ва даволашга толерант пиодермиялар 12,9% беморларда аниқланган.

2. Терининг бактериал касалликлари бирламчи юзаки, чуқур зарарланишлари билан ва бошқа дерматозларнинг (нейродермит, қўтир, қизил ясси темиртки, қичималар) йирингли асоратланиши натижасида иккиламчи пиодермия кўринишида, II ва III клиник босқичларида кўпроқ, намоён бўлади. II клиник босқичида бирламчи ва иккиламчи пиодермияларнинг учраши мувозанатда бўлган, III ва IV клиник босқичларида эса, иккиламчи пиодермияли беморлар сони ортиб борган. Тарқалган, атипик локализацияли, узоқ вақт ва рецидивлар билан кечувчи фолликуляр ва нофолликуляр пустулалар кузатилади.

3. Бирламчи ва иккиламчи пиодермияли ОИВ-мусбат беморларда аралаш културали микроблар униши яққол кўпайганлиги микрофлоранинг ассоциатив шакллариининг синергизмидан далолат беради. Терининг умумий уруғлинишининг ошиши ОИВ-инфекциясининг активлигига тўғри пропорционал. Бунда терида учрайдиган микроорганизмлар микдорининг камайиши ва бу биотопга хос бўлмаган микроорганизмлар: *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Candida* ва *Proteus* штаммлари пайдо бўлиши аниқланган. *St. aureus* ва гемолитик фаолликка эга стрептококклар кўпроқ ривожланишга мойил бўлиб, булар иммун жавобни юзага чиқишига шароит яратади. ОИВ инфекция фонида *St. epidermidis*, *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* келтириб чиқарган пиодермиялар билан хасталанган беморлар гентамицин, стрептомицин, доксициклинга резистент бўлиб, шу билан бирга цефтриаксон, левофлоксацинга (85.2 %) сезувчанлиги юқорилиги, ушбу антибактериал воситаларни қўллашни тақозо этади.

4. ОИВ-инфицирланган пиодермияли беморларда хужайра, гуморал иммунитет ва цитокин спектрида функционал ва сифат кўрсаткичлари бузилиши аниқланган. Т-лимфоцитлар (CD3+), Т- хелперлар (CD4+), микдорини абсолют ёки нисбатан камайиши, шу билан бир вақтда Т-

цитотоксик лимфоцитлар (CD8+), табиий хужайра киллерлари (CD16+) ва

лимфоцитлар ва апоптозни кучайтирувчи экспрессив фаол антигенлар (CD8+, CD38+), CD95+ хужайраларини миқдорини нисбатан ошиши кузатилади. В-лимфоцитлар миқдорини абсолют ёки нисбий ошиши, CD 20 + хужайралари поликлонал фаоллашуви, IgA, IM, IgG, репродукцияси, ИЛ-10 цитокини ўзгармаганлиги ва яллиғлантирувчи цитокинларнинг (IL-1, IL-8, IL-18) гиперпродукцияси аниқланган.

5. ОИВ-инфицирланган пиодермия билан касалланган беморларга виферон ва антибиотикларни комплекс қўллаш (АРВТ билан биргаликда), пиодермия клиник белгиларини камайишига, тери микрофлорасини яхшиланишига ва хужайра, гуморал иммунтанқислигини камайишига, цитокинлар спектрини яхшиланишига олиб келиши, бу беморларни даволашда этиопатогенетик мажмуадан фойдаланишни тавсия қилади.

6. ОИВ-инфицирланган беморларда пиодермия ривожланиш патогенези механизмлари ўрганилган, ОИВ-инфекцияси фонида юзага келган пиодермияни патогенезига асосланган ҳолда даволаш ва профилактика чора тадбирлари ишланиб чиқилиши, касаллик қайталанишини 2 маротабага камайитишга ёрдам бериши ва ОИВ-инфекциясининг турли хил босқичларида бўлган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшиланишини таъминлайди.

**8-расм. Пиодермия билан хасталанган ОИВ-инфекцияли беморларда
этиопатог такомиллаштирилган схемаси**

2 –клиник

босқич

Антиретров

Соматик белгилар (к Ре СимП

СИСТЕМАЛИ

Цефалоспоринлар (левофлоксацин)»

CD³, CD⁴, CD⁴ /8,

CD² 5 пасайиши;

CD⁸, CD¹ 6, CD³ 8,

IL10 камайиши;

CD⁹₅ ошиши

IL1 β , IL8, IL18

ошиши

1-клиник Симптомсиз

босқич босқич

тери Зарарланган

сенсбилизацияси –бирламчи ва

(пиодермия билан иккиламчи

дерматозлар) асоратланган

аралаш пиодермитлар

микрофлорасини униб чиқиши

(шартли патоген ва сапрофит

бактериялар сонининг ортиши)

Чуқур фолликуляр

заки Ю

ва нофолликуляр фолликуляр ва

пиодермиялар нофолликуляр

пиодермиялар

МАҲАЛЛИЙ ТЕРАПИЯ

мазлар

Антисептик

эритмалар

яллиғланишга (дерматолли), анилин

(ихтиолли), қарши

эпителизирующие маз^И

Иммун танқислиги

Терининг баръер химоя фаолиятини

пасайиши

Стафилококк,

стрептококк ва

бошқа

бактерияларнинг

вирулентлигини

ошиши

Экзоген омиллар

Антисептик

(хлоргексидин,

бўёқлари)

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК 16.07.2013.Тй.18.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

АЗИЗОВ БАХАДИР САДИКОВИЧ

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ/СПИД

**14.00.11 – Дерматология и венерология
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

ТАШКЕНТ – 2016

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №30.09.2014/Б2014.5.Тib409

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии. Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz. и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу (www.ziynet.uz).

Научный консультант: Исмаилова Гули Аминджановна доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Бутов Юрий Сергеевич доктор медицинских наук, профессор (Российская Федерация)

Сабилов Улугбек Юсуфханович доктор медицинских наук

Арипова Тамарахон Уктамовна доктор медицинских наук, профессор

Етакчи ташкилот: Московский государственный медико стоматологический университет
имени
А.И. Евдокимова

Защита состоится «___» _____ 2016 г. в ___ часов на заседании научного совета 16.07.2013.Tib.18.01 при Ташкентском медицинском педиатрическом институте (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел/факс: +998 71-262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирован за №___). Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел/факс: +998 71-262-33-14

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2016 года
(реестр протокола рассылки № от _____ 2016г.

А.В.Алимов

Председатель научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Э. А. Шамансурова

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

У.Ю.Сабиров

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н.

31

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) считается осложняемой с каждым днем проблемой. Несмотря на проводимые мероприятия по проблеме ВИЧ/СПИДа, они представляют серьезную угрозу развитию человечества. По данным Всемирной организации здравоохранения в мире инфицировано 36,9 миллиона человек и только в 2014 году от заболевших СПИДом умерло 1,6 миллиона человек¹.

В нашей стране за годы независимости проводятся широкомасштабные мероприятия по повышению уровня качества жизни человека и укрепления здоровья населения, в том числе, повышению эффективности борьбы с распространением ВИЧ-инфекции. В этом направлении достигнуты определенные результаты, в том числе: обеспечено функционирование единой системы по борьбе с распространением ВИЧ-инфекции, организован эффективный эпидемиологический надзор над распространением ВИЧ инфекции, созданы условия для проведения бесплатного, безопасного и анонимного медицинского обследования населения в целях выявления

наличия или отсутствия ВИЧ.

Во всем мире в составе целенаправленных мероприятий по повышению качества профилактики и совершенствованию методов лечения ВИЧ инфекции и оппортунистических кожных бактериальных заболеваний (пиодермий) отдельное внимание уделяется, в том числе, реализации следующих задач: определение структуры кожных заболеваний, а также разновидностей пиодермий и особенностей их клинической картины у ВИЧ инфицированных пациентов; оценка и повышение качества эффективности комплексного лечения ВИЧ-инфицированных больных с пиодермиями с учетом степени нарушения иммунного и цитокинового статуса, а также клинико-микробиологических и иммунологических показателей; совершенствование методов лечения на основе дифференцированного анализа состояния микробиоценоза кожи у больных с пиодермиями с ВИЧ положительным и ВИЧ-отрицательным статусами; совершенствование тактики терапии, профилактики и дальнейшего ведения ВИЧ/СПИД пациентов с пиодермиями; повышение эффективности определения чувствительности возбудителей пиодермий к антибактериальным препаратам у ВИЧ-инфицированных больных на основе современных методик. Проведение научных исследований по вышеуказанным аспектам определяет актуальность и востребованность данного диссертационного исследования. Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Законом Республики Узбекистан «О противодействии распространению заболевания вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция)», Постановлением Президента Республики Узбекистан от 26 декабря 2008 года №ПП-1023 «О дополни-

¹UNAIDS - national report. 2015 year, 20 Avenue Appala, Geneva 27, Switzerland

тельных мерах по повышению эффективности противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Республике Узбекистан», постановлением Кабинета Министров от 5 января 2009 года № 1 «О мерах по совершенствованию организационной структуры и деятельности центров по борьбе со СПИДом», а также в другими нормативно-правовыми актами, принятыми в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации¹. Научные изыскания, направленные на исследование патогенеза ВИЧ/СПИД и оппортунистических заболеваний, проводятся в ведущих мировых научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, таких как: National Center For Infection Diseases; Department of Dermatology, University of

California, San Diego; University of Chicago, Chicago (США), University of Manitoba, Winnipeg MB (Канада), Independent Academic Scholar Magdeburg (Германия), Amrita Vishwa Vidyapeetham University, (Индия), Thai Red Cross AIDS Research Centre, Bangkok, (Таиланд), Федеральный научно методический центр по борьбе и профилактике ВИЧ-инфекции (Россия), «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» (Россия) и Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии (Республики Узбекистан).

В настоящее время в мире проводятся исследования по ВИЧ оппортунистическим заболеваниям, получен ряд результатов, в том числе: доказано, что тяжелое течение бактериальных дерматозов имеет прямую зависимость от степени депрессии CD4+ лимфоцитов в крови (Hospital and Research Centre, Tumkur, Karnataka, Индия); обосновано снижение уровня CD4+ лимфоцитов в крови прямо пропорционально с клиническим полиморфизмом ВИЧ-инфекции и прогрессивным иммунодефицитом ВИЧ ассоциированных бактериальных поражений кожи (University of Chicago, США); установлено, что при различных клинических стадиях ВИЧ-инфекции изменения в иммунной системе – снижение уровня CD4+ клеток до 50-100 мкм/л является фактором развития оппортунистических заболеваний бактериальной, грибковой и вирусной природы (Федеральный научно методический центр по борьбе с ВИЧ-инфекцией, Россия); в связи с увеличением числа пиодермий с антибиотико-резистентными штаммами стафилококков, энтерококков, клебсиелл и стрептококков, обоснована предпочтительность назначения комбинаций антибактериальных препаратов для лечения данных заболеваний в условиях иммунодефицита (Juntendo

¹Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации <http://www.hivrussia.ru/>; <http://www.hivnat.org/en/publications/writings/2016>; <http://www.uchicago.edu/>; <http://www.aids.northwestern.edu/>; <http://link.springer.com/article/10.1007%2F978-1-4939-9177-2>; https://books.google.ru/books/about/AIDS_HIV_reference_guide_for_medical_pro.html?hl=ru&id=BdprAAAAAAAJ; <http://mosors.narod.ru/eng/cmcr.html>; <http://extension.ucsd.edu/>; <http://dermatology.ucsd.edu/education/Pages/research-training.aspx>; <http://hivinsite.ucsf.edu/>; <http://lgbtseniorhomecare.com/>; <http://www.cdc.gov/>; <https://www.amrita.edu/research/CB.PR.11-12/1/html/1.html>; <https://www.amrita.edu/school/biotechnology>; <http://umanitoba.ca>
http://www.mathnet.ru/php/organisation.phtml?option_lang=rus&orgid=4270&togo=orgs_det и на основе других источников

33

University, BunKyo-Ku, Tokyo, Япония); наличием оппортунистических вирусных болезней и инфекций, передающихся половым путем у ВИЧ инфицированных пациентов, обоснован половой путь передачи ВИЧ (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии, Узбекистан).

Во всем мире по оппортунистическим заболеваниям ВИЧ инфицированных больных проводится ряд исследований, в том числе по следующим приоритетным направлениям: по обоснованию клинического полиморфизма ВИЧ-ассоциированных заболеваний кожи бактериальной, вирусной и грибковой природы; определению их патоморфоза, особенностей клинического течения в условиях иммунодефицита, а также на фоне специфического АРВ-лечения; разработке высоко эффективных методов лечения оппортунистических заболеваний ВИЧ в состоянии

иммунодефицита.

Степень изученности проблемы. Научные исследования, посвященные исследованию проблем по настоящему заболеванию, характеризуются системным подходом к данному вопросу. Установлена депрессия CD4 хелперов в прогрессировании болезни, в результате которой в развитии ВИЧ-ассоциированных заболеваний кожно-слизистые поражения различной природы составляют 70–100%. Кроме того, установлена роль и особенности цитокинов в иммунной и интерфероновых системах в процессе сопутствующих вирусных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов (Michelin L. 2004). В тоже время в исследованиях Bär A, Hantschke D. et al, Budavari JM, Grayson W показано, что у ВИЧ-позитивных лиц чаще всего отмечаются фолликулярные стафилококковые пиодермиты. Клинические проявления варьируют от распространенных фолликулитов, фурункулов, импетиго, эктимы, абсцессов, целлюлитов, пиомиозитов, вплоть до токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла), развивающегося на фоне септицемии (Manfredi R. et al, Donnerer, J. Et al., Gomides MD, et al). Выявлено увеличение числа антибиотико-устойчивых штаммов стафилококков, энтерококков, клебсиелл, стрептококков (Babini G.S., Livermore D.M. ¹), что обуславливает необходимость поиска новых комбинированных методов лечения. Исследована деятельность иммунной системы при вирусных (Набиев Т.А.), грибковых заболеваниях кожи (Мавлянова Ш.З., Абидова З.М.), инфекциях, передающихся половым путем (Сабилов У.Ю.), в том числе сифилисом (Ваисов А.Ш., Шайхиев Г.Ю.²). ¹

Michelin L., Atti JL., Panarotto D., Lovatto L., Boniatti M.M.. Dermatological disease among HIV-infected with CD4- lymphocyte count/ Rev Saude Publica. 2004 Dec; 38(6):758-63, Epub 2004 Dec 10.; Bär A, Hantschke D, Mirmohammadsadeh A, Hengge UR. Spectrum of bacterial isolates in HIV-positive patients with skin and soft tissue infections: emergence of methicillin-resistant Staphylococci. // AIDS. 2003 May 23; 17(8):1253-6.; Budavari JM, Grayson W. Papular follicular eruptions in human immunodeficiency virus-positive patients in South Africa. // Int J Dermatol. 2007 Jul; 46(7):706-10; Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Epidemiology and microbiology of cellulitis and bacterial soft tissue infection during HIV disease: a 10-year survey. // J Cutan Pathol. 2002 Mar; 29(3):168-72.; Donnerer J., Kronawetter M., Kapper A. Therapeutical drug monitoring — a tool towards optimized treatment of HIV 1 infection // Laboratoriumsmedizin. -2002. - Vol. 26. - N 3-4. - P.217.; Gomides MD, Berbert AL, Mantese SA, Rocha A, Ferreira MS, Borges AS. Skin diseases in patients with AIDS: study in 55 cases in Uberlândia, MG, Brazil. Rev Assoc Med Bras. 2002 Jan-Mar; 48(1):36-41.; Babini G.S., Livermore D.M. Antimicrobial resistance among Klebsiella spp. Collected from intensive units in Southern and Western Europe in 1997-98 // J. Antimicrob. Chemother. 2000, 45: 183-189

² Набиев Т.А. Извекова О.В. Изучение уровня сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G у ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими проявлениями герпесвирусных инфекций // новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Т. 2006, 4, 22-26.; Мавлянова Ш.З., Эшбоев Э.Х., Баймурзаев Н.И. Терининг айрим сурункали касалликлариди St.aureusнинг колонизация холатига даво муолажалари динамикаси баҳо бериш // дерматовенерология и эстетическая медицина, 4/2010(8), с 36-39.; Абидова З.М.,

Однако у ВИЧ-инфицированных пациентов особенности клиники, патогенеза и терапии бактериальных дерматозов стафило-стрептококковой природы изучены недостаточно. Данные и подобные им исследования служат научно методологической основой настоящего диссертационного исследования. В научных исследованиях, посвященных данной теме, нет единого мнения о течении пиодермий в условиях ВИЧ-инфекции и их взаимного влияния. До конца не изучены патогенетические механизмы и не разработаны эффективные методы лечения пиодермий, а также не изучен патогенез гнойных заболеваний кожи в условиях иммунодефицитного состояния.

В научных исследованиях таких ученых республики, как Даминов Т.О., Залялиева М.В., Сизякина Л.П., Арифов С.С., Атабеков Н.С., и другие ¹,

изучены вопросы эпидемиологии ВИЧ-инфекции, патогенез некоторых оппортунистических заболеваний, протекающих вместе с ней, и проанализированы методы их лечения, раскрыта их сущность и возможности.

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что хотя в настоящее время проблема ВИЧ-инфекции и связанных с ней оппортунистических заболеваний в достаточной степени освещена в научной литературе, однако, следует отметить, что проблема патогенетических механизмов, методов эффективного лечения оппортунистических бактериальных заболеваний кожи при ВИЧ-инфекции не выбиралась в качестве отдельной темы научного исследования.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии 01.11001.58 по теме «Современные особенности патогенеза, клинического течения дерматозов и ИППП с учетом экологических факторов. Усовершенствование ранней диагностики и разработка современных методов лечения».

Целью исследования является совершенствование методов лечения и профилактики бактериальных поражений кожи (пиодермии) у ВИЧ-инфицированных пациентов, с учетом этиопатогенетических механизмов развития.

Задачи исследования:

определить структуру кожных заболеваний, типы и клинические

Извекова О.В., Набиев А.А. Новые подходы к профилактике ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков.//Акт. Вопросы дерматовен. Сб.тр.научно-практ.конф.,Т,2001, Сабилов У.Ю. Распространенность, структура кожно-слизистых поражений и ИППП, патогенез урогенитального хламидиоза у ВИЧ-инфицированных пациентов/Автореф.дисс...д.м.н.,Т.,2008.;Вайсов А.Ш., Шайхиев Г.Ю. и др Медико-социальная характеристика больных ИППП в эпидемиологическом очаге.// Новости дерматовенерологии и репродукт здоровья, Т,2008,4,77-78.

¹ Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н.,Худайкулова Г.К. Руководство для педагогов по программе ВИЧ-инфекции у детей.Т.,2014,с29.10.; Зайляева М.В., Аскарлова Л.И., Прохорова Р.С., Ярулина Г.Д. Оценка содержания иммунных комплексов и иммуноглобулинов основных классов на разных стадиях ВИЧ-инфекции// журнал теорет.и клин. Мед, 2008,№3,с.94-97.; Особенности интерфероновой статуса у ВИЧ-инфицированных лиц в динамике заболевания / Л.П. Сизякина, Ю.В. Соколова, Г.М. Перелыгина и др. // Цитокины и воспаление. 2005. - Т. 4, № 2. - С. 98.; Арифов С.С.,Набиев Т.А. Герпесвирусные заболевания на фоне ВИЧ-инфекции и методы их терапии//Новости дерматовен. и репродуктивного здоров-я, 2005, 3-4,8-10.; Атабеков Н.С. О выявляемости ВИЧ-инфекции в Узбекистане//Журнал теорет. И клин.мед.,2015,№4,с163-166.

35

особенности пиодермий ВИЧ-инфицированных больных;

провести сравнительный анализ состояния микробиоценоза кожи у ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных больных с пиодермиями; определить чувствительность возбудителей пиодермий к антибактериальным препаратам у пациентов с ВИЧ-инфекцией; оценить степень нарушений иммунно-цитокинового статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов с пиодермиями;

оценить эффективность комплексной терапии пиодермий у ВИЧ-инфицированных больных с учетом клинико-микробиологических и

иммунологических показателей;

разработать на основе полученных результатов комплекс мероприятий по терапии и профилактике бактериальных инфекций кожи у пациентов с ВИЧ/СПИД.

Объектом исследования были 124 ВИЧ-инфицированных пациентов, с сопутствующими пиодермиями, получавших лечение в стационарном отделении Научно-исследовательского института вирусологии.

Предмет исследования. Для проведения микробиологических исследований был использован экссудат пустул на коже, а для проведения иммунологических исследований была использована сыворотка крови больных.

Методы исследования. В процессе исследования были применены общепринятые клинические, микробиологические, иммунологические, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем: доказаны у ВИЧ-инфицированных пациентов этиологические факторы пиодермий: патогенные, условно патогенные и сапрофитные штаммы бактерий;

определено наличие корреляции между количественным, качественным изменениями микробиоценоза кожи и тяжестью клинических проявлений пиодермий у больных с ВИЧ-инфекцией;

определен дисбаланс маркеров активации лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы (CD25+, CD38+, CD95+) сопровождающиеся дисиммуноглобулинемией и поликлональной активацией В-лимфоцитов, при первичных и вторичных пиодермиях на фоне ВИЧ инфекции при выраженном снижении функциональной активности регуляторных Т лимфоцитов (CD4+, CD8+, CD16+;

доказано, у ВИЧ-инфицированных больных с пиодермиями диспропорция про- и противовоспалительных цитокинов на разных клинических стадиях проявляется гиперпродукцией ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-18 (в 2,2–5,4 раза в зависимости от стадий ВИЧ-инфекции) и снижением образования противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (до 2,5 раза во II-ой стадии ВИЧ-инфекции), способствующие обострению заболевания и переходу ее в тяжелую стадию.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: всем больным с пиодермиями, резистентным к проводимой терапии и

распространенными, глубокими клиническими формами, рекомендовано проводить исследование на ВИЧ-инфекцию;

разработана схема дифференциально-диагностических критериев клинической картины, микробиологических, иммунологических и цитокиновых систем для определения прогноза пиодермий у больных с ВИЧ инфекцией;

разработан комплексный метод лечения для ВИЧ-инфицированных

пациентов с пиодермиями, позволяющий предупредить прогрессирование заболевания и улучшить качество жизни больных, включающий Виферон ректальные свечи;

лечение и профилактика пиодермий у больных с ВИЧ-положительной инфекцией должны вестись в соответствии с разработанным методом этиопатогенетического лечения, это в свою очередь, сокращает продолжительность терапии и препятствует распространению ВИЧ инфекции, восстанавливая целостность кожного покрова.

Достоверность результатов исследования подтверждается на основании объективных клинических, микробиологических, иммунологических, статистических методов исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования характеризуется освященностью этиопатогенетических механизмов заболевания и выявленностью степени влияния бактериальных поражений кожи на течение ВИЧ-инфекции, определением значения микробиоценоза кожного покрова в клиническом течении болезни у ВИЧ-инфицированных пациентов с пиодермиями, наличием сведений о продукции про- и противовоспалительных цитокинов, получением первичных данных об их иммунологической и микробиологической резистентности, расширением степени теоретического представления о патоморфозе ассоциации микробов. Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что совершенствование лечения ВИЧ позитивных пациентов с пиодермиями, сокращение продолжительности течения заболевания и уменьшение рецидивов, восстановление целостности кожного и слизистого покрова в результате лечения служат уменьшению риска распространения ВИЧ инфекции.

Внедрение результатов исследования. Полученные научные результаты по методике усовершенствованного лечения оппортунистических пиодермий у ВИЧ-инфицированных больных внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в деятельность Республиканской кожно венерологической больницы, Ташкентских городского и областного кожно венерологических диспансеров, Научно-исследовательского института вирусологии (отделение лечения ВИЧ-инфицированных больных) (справки Министерства здравоохранения от 27 июля 2015 года № 8н-д/44 и от 11 марта 2016 года № 8н-з/49). Внедрение в практику данного метода способствовало нормализации показателей микробиоценоза кожи, клеточной иммунной системы, цитокинового статуса, а также сократило время

пребывания больных в стационарном отделении на 4–5 дней. **Апробация результатов исследования.** Результаты исследований представлены и доложены на 6 конференциях, в том числе на 2 международных конгрессах, конференциях, в частности, на EADV-18 Congress, (Berlin, 2009); EADV-19

Congress, (Gothenburg, 2010); научно практической конференции «Актуальные проблемы дерматовенерологии и репродуктивного здоровья», посвященной «Году гармоничного развитого поколения» и 90-летию кафедры дерматовенерологии (Ташкент, 2010); республиканской научно-практической конференции «Современные проблемы дерматовенерологии и косметологии» (Ташкент, 2011); VI съезде дерматовенерологов и косметологов Узбекистана (Ташкент, 2012), а также работа обсуждена на научном семинаре при Научном совете при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Ташкент, 2015). **Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 25 научных работ, из них 15 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 3 статьи в международных.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 198 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность

проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о бактериальных поражениях кожи у пациентов с ВИЧ/СПИД»** приводится обзор литературы. Проанализированы современные данные об эпидемиологии и иммунологии ВИЧ-инфекции, этиологии и клинических особенностях сопутствующих заболеваний у больных ВИЧ/СПИД, а также особенности клинических проявлений и течение бактериальных поражений кожи на фоне ВИЧ-инфекции, рассматриваются общие принципы лечения.

Во второй главе диссертации **«Характеристика пиодермий у ВИЧ позитивных пациентов, клинические, микробиологические, иммунологические методы исследования»** описаны материалы, методы исследования и методы лечения.

Материалы и методы исследования. Клинико-лабораторные исследования проводились у 956 больных с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 14 до 60 лет, получавших стационарное лечение в НИИ вирусологии МЗ РУз в 2006-2012гг. Тематические клинико-микробиологические, иммунологические исследования и лечение проводили 124-м ВИЧ-инфицированным пациентам с пиодермиями (основная группа) и 70 больным с пиодермиями без ВИЧ инфекции (группа сравнения). Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей сопоставимого возраста.

Всем больным назначали клинические исследования, включая общий и биохимические анализы крови, мочи, УЗИ внутренних органов, консультации терапевта, невропатолога. Обследование на ИППП включало микроскопические и культуральные исследования урогенитальных выделений на гонококки, трихомонады, дрожжевые грибки; РСК с кардиолипидным и трепонемным антигенами, реакции РИТ, РИФ. Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливали в республиканском Центре СПИД. Иммунологические исследования проводились в лаборатории иммуноцитокінов Института иммунологии Академии Наук Республики Узбекистан. Фенотип иммунокомпетентных клеток определяли с помощью моноклональных антител производства ООО «Сорбент» Института иммунологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, методом непрямого розеткообразования с использованием стабилизированных эритроцитов. Содержание IgA, -M, -G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Manhchini (1965) с помощью моноспецифических сывороток производства НИИЭМ им.

Н.Ф.Гамалеи АМН РФ. Содержание интерлейкинов (ИЛ) определяли методом твердофазного «сэндвич» - варианта ИФА с помощью тест-систем производства Вектор-Бест (Новосибирск, РФ). Исследования микрофлоры кожи проводили в бактериологической лаборатории при кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ТМА путем посева содержимого пустул на плотные питательные среды по методу Голда. Для выделения аэробных, факультативно-анаэробных и анаэробных микроорганизмов применяли среды Эндо, 5% кровяной агар, молочно солевой агар, Сабуро. Подсчитывали количество выросших колоний с перерасчетом на 1 мл пробы (КОЕ/мл). Микроорганизмы идентифицировали в соответствии с «Определителем бактерий Берджи» (1997). Для энтеробактерий использовали тесты с цитратом, фенилаланиндеаминазой, глюкозой, мальтозой, мочевиной, сероводородом и индолом; для золотистого стафилококка – с лецитиназой, плазмокоагулазой, для энтерококков – с манитом, сорбитом и др., для стрептококков – тесты по отрицательной каталазе, характеру гемолиза на кровяном агаре, морфологии клеток в окрашенных по Граму мазках и по росту на плотных и жидких питательных средах. Энтеробактерии и неферментирующие грамотрицательные бактерии дифференцировали (НГОБ) по оксидазному тесту и тесту окисления и ферментации глюкозы. Определяли сахаролитическую способность неферментирующих бактерий на среде Хью-Лейфсона с различными углеводами (В.И. Покровский, Х.И. Исхакова, 1985). Дрожжеподобные грибы определяли по характеру роста на среде Сабуро, морфологии клеток и наличию нитей псевдомицелия в окрашенных по Граму препаратах. Чувствительность выделенной флоры к антибиотикам исследовали методом двукратных серийных разведений в плотной питательной среде с использованием стандартных дисков [А.С.Лабинская, 1978], пропитанных антибиотиками (полусинтетические пенициллины, аминогликозиды, макролиды, фторхинолоны, цефалоспорины).

Статистическую обработку результатов проводили по программе, разработанной в пакете EXCEL, методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m), доверительных интервалов (σ) и достоверных различий по t критерию Стьюдента.

В третьей главе диссертации **«Клиническая характеристика ВИЧ инфицированных пациентов»** приводится структура кожно-слизистых поражений и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных. Среди 956 пациентов преобладали лица молодого и зрелого возраста (20-40 лет), что соответствует демографическим особенностям ВИЧ-инфекции, 13% составляли дети до 14 лет, 11% - подростки. 55% всех обследованных больных составляли мужчины, 45% - женщины. Большинство больных - 566 (59,2%) относились к маргинальным группам, среди них 430 (44,97%) не имели постоянной работы, 136 (14,22%) человек отбывали наказание в исправительных учреждениях, 178 (18,6%) пациентов ранее употребляли

психотропные препараты, 390 пациентов имели постоянную работу, из них

40

79 (8,26%) служащие, 95 (9,93%) домохозяйки, 174 (18,2%) рабочие, 32 (3,35%) фермеры. Сельских жителей было 54 (5,6%), городских- 902 (94,35%). 127 состояли в браке, разведенных было – 35, 22-вдов, остальные – холостые (незамужние). Половой путь инфицирования установлен у 434 больных, инъекционный – у 117, не установлен - у 405 больных. Продолжительность болезни составляла от 1 до 15 лет. 135 больных неоднократно получали стационарное лечение.

Первая клиническая стадия ВИЧ-инфекции была установлена у 20 (2,09%) обследованных, вторая - у 227 (23,7%), третья - у 566 (59,2%), четвертая - у 143 (14,96%) больных. Клинические симптомы ВИЧ-инфекции были разнообразны: потеря веса более 10% отмечалась у 628 (46,8%), до 10% - 135 (10%), кахексия – 130 (9,7%), диарея неясной этиологии - у 458 (47,9%), анемия – у 460 (48,11%), персистирующая, рецидивирующая лихорадка – у 518 (54,2%), лимфоаденопатия - у 282 (29,5%), у большинства - соматическая патология (рис. 1).

Кожно-слизистые поражения у больных ВИЧ/СПИД отмечались у 688 (71,97%) больных, среди них саркома Капоши - у 23 пациентов, волосатая лейкоплакия – у 6, лимфома кожи – у 1.

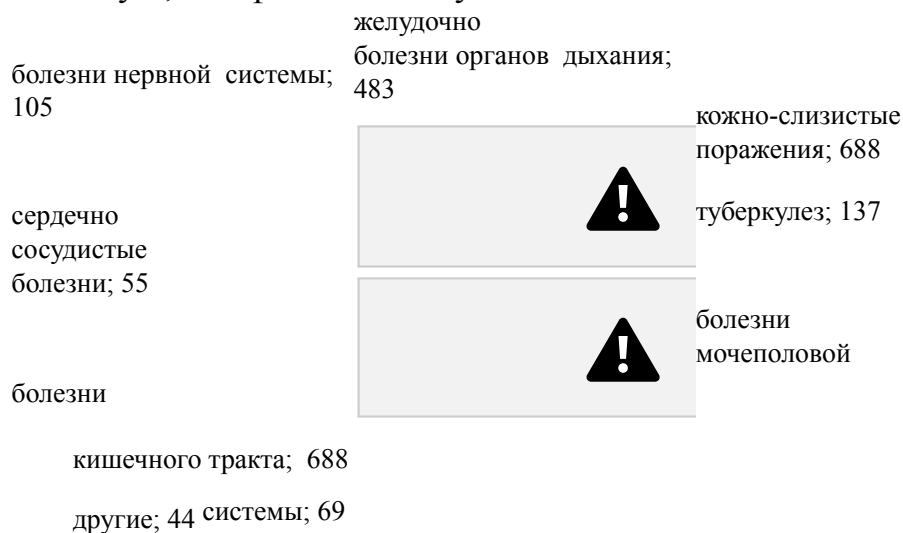


Рис.1 Структура и частота сопутствующих заболеваний у больных ВИЧ инфекцией

Вирусные заболевания кожи были выявлены у 88 (9,2%) пациентов: простой пузырьковый лишай у 32 больных, опоясывающий лишай - у 33 больных, контагиозный моллюск–у 18 больных, остроконечные кондиломы– у 5. У 302 (31,6%) больных отмечались грибковые поражения кожи и слизистых, чаще – кандидоз: полости рта (у 86 больных), орофарингиальный кандидоз (у 52 больных), генерализованный кандидоз (у 12 больных),

урогенитальный кандидоз (у 34 больных). Микозы стоп, крупных складок и гладкой кожи были - у 71 пациентов, онихомикоз – у 23, разноцветный лишай и эритразма - у 44.

Хронические рецидивирующие и аллергические дерматозы отмечались у 110 (11,5%) больных, среди них – токсикодермии (26 больных), себорейный

41

дерматит (30 больных), аллергический дерматит (21 больного), нейродермит (11 больных), реже - красный плоский лишай (4 больных), псориаз (5 больных), чесотка детей и взрослых (8 больных), трофические язвы голеней (4 больных). Паразитарные заболевания кожи (чесотка, лейшманиоз) были диагностированы у 24 пациентов. Сифилис был у 5 пациентов.

Гнойничковые поражения кожи отмечались у 124 больных (12,9%) и проявлялись различными по величине, поверхностными и глубокими фолликулярными и нефолликулярными пустулезными элементами, что соответствовало нозологической разновидности заболеваний. В большинстве случаев пиодермии носили затяжной хронически-рецидивирующий характер. Первичные пиодермии (ПП) были диагностированы у 63 больных. В остальных случаях (61 больных) наблюдались вторичные пиодермии (ВП), осложняющие течение зудящих дерматозов (нейродермит, чесотка, красный плоский лишай, трофические язвы голени). Пиодермии у ВИЧ инфицированных пациентов характеризовались множественными высыпаниями крупных размеров, разнообразной локализацией, затяжным течением и выраженной воспалительной реакцией. Пиодермии наблюдались у больных с II-IV клиническими стадиями ВИЧ-инфекции, на фоне сопутствующих заболеваний внутренних органов, кахексии, туберкулеза, заболеваний желудочно-кишечного тракта.



Рис.2 Структура гнойничковых заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией

В четвертой главе диссертации «**Особенности микроэкологии кожи у больных с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусом**» изучается микробный пейзаж кожи и его изменения у больных пиодермиями при их

течении и на фоне ВИЧ-инфекции. Результаты сравнивали с показателями здоровых лиц и больных с пиодермиями без ВИЧ инфекции. Из пораженных очагов кожи было выделено и идентифицировано 311 штаммов бактерий.

У ВИЧ-негативных пациентов при пиодермиях чаще высевались *Staph aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, реже *Staph epidermidis* (табл.1). В целом, при ПП высевалась только кокковая флора (100%), а при ВП- кокковая и грамм-отрицательная флора. В видовом составе возбудителей у 124 ВИЧ инфицированных больных с пиодермиями отмечались существенные количественные и качественные отличия.

42

Так, при первичных поверхностных пиодермиях (ППП) в 12 (27,9%) случаях высевались транзиторные грамм- отрицательные бактерии, чего не наблюдалось у ВИЧ-негативных пациентов. При первичных глубоких пиодермиях (ПГП) у ВИЧ-инфицированных больных условно патогенные кокки высевались в 2,0 раза чаще, чем у ВИЧ-негативных больных, и в 1,3 раза чаще, чем при ППП/ВИЧ. Частота встречаемости и видовой состав штаммов грамм отрицательных бактерий при пиодермиях на фоне ВИЧ инфекции увеличивались в 1,9 раза (табл.1).

При ВП из 114 выделенных штаммов 66 (57,9%) принадлежали к кокковой флоре, 35 (30,7%) - к грамм- отрицательным бактериям, 13 (11,4%) - к условно патогенным палочковидным бактериям (*Diphtheroids* sp.). На фоне ВИЧ-инфекции реже высевались *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, чаще- *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* и

Таблица 1.

Видовой спектр возбудителей пиодермий у ВИЧ – негативных и ВИЧ позитивных больных

№	Возбудитель	ВИЧ положительные		ВИЧ-отрицательные		
		Первичные пиодермии	Вторичные пиодермии	Первичные поверхностные	Первичные глубокие	Вторичные
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	17 (42,5%)	15 (30,6%)	11 (25,5%)	12 (20,3%)	17 (14,9%)
2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (10,0%)	10 (20,4%)	5 (11,6%)	7 (11,9%)	10 (8,8%)
3	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	-	-	2 (4,7%)	6 (10,2%)	9 (7,9%)
4	<i>Streptococcus nohaemolyticus</i>	3 (7,5%)	5 (10,2%)	3 (6,9%)	8 (13,5%)	12 (10,5%)

5	<i>Streptococcus haemolyticus</i>	16 (40,0%)	12 (24,5%)	10 (23,3%)	10 (16,9%)	18 (15,8%)
6	<i>Diphtheroids sp.</i>	-	-	-	-	13 (11,4%)
7	<i>Escherichia coli</i>	-	2 (4,1%)	4 (9,3%)	5 (8,6%)	8 (7,0%)
8	<i>Klebsiella sp.</i>	-	1 (2,0%)	2 (4,7%)	2 (3,4%)	5 (4,4%)
9	<i>Proteus sp.</i>	-	-	2 (4,7%)	1 (1,7%)	4 (3,5%)
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	4 (8,2%)	4 (9,3%)	8 (13,5%)	18 (15,8%)
Всего выделено штаммов		40 (100%)	49 (100%)	43 (100%)	59 (100%)	114 (100%)

Streptococcus sp.. Среди грамм отрицательных бактерий преобладали

43

бактерии *P.aeruginosa* (15,8%) и *Escherichia coli* (7,0%); высевались и сапрофитные штаммы *Proteus sp.* и *Diphtheroids sp.*

У ВИЧ-позитивных пациентов значительно отличалась частота смешанных культур и спектр возбудителей пиодермий, что зависело от тяжести ВИЧ-инфекции (рис. 3).

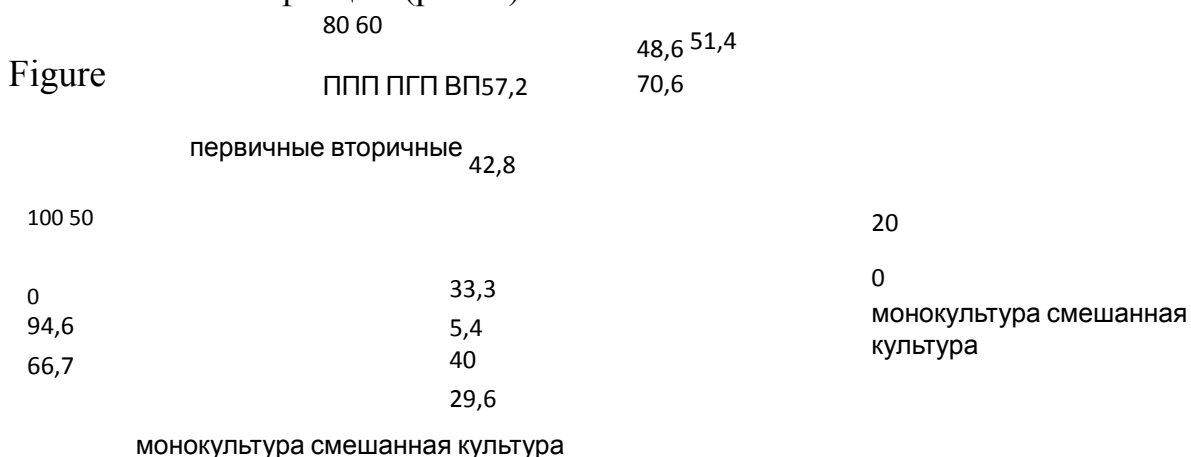


Рис.3 Частота выявления возбудителей пиодермий в моно- и смешанных ассоциациях у ВИЧ-негативных(А) и ВИЧ-позитивных (Б) пациентов.

Во II клинической стадии ВИЧ-инфекции монокультура высевалась у 63,6%, а в III стадии – только у 20% больных. При ПГП во II стадии ВИЧ инфекции монокультура выявлена в 83,3%, смешанная в – 16,7% случаях,

при III стадии – в 38,5% и 61,5% соответственно. При ВП во II стадии ВИЧ инфекции монокультура высевалась в 42,1%, смешанная - в 57,9%.

Наибольшая частота смешанных культур отмечалась в III и IV стадиях (до 85,5%). Полученные результаты свидетельствуют о синергизме ассоциативных форм микрофлоры в развитии пиодермий у ВИЧ/СПИД больных.

Количественные показатели микробиоценоза. Микрофлора здоровой кожи в норме содержала как аэробы, так облигатные и факультативные микроорганизмы. Всего выделено 48 штаммов, из них 41 штамм принадлежал к постоянной облигатной (85,4%) микрофлоре и 8 штаммов (16,6%) к непостоянной. Во всех случаях были выделены ассоциации различных видов бактерий. Доминировали грамм положительные кокки- (70,8%), грамм положительные палочки (*Diphtheroids* sp., *Bacillus* sp.); 20,8% составляли грибы, 4,2%- грамм отрицательные палочки. Среди грамм положительных кокков по частоте и количеству преобладали *Staph. epidermidis* (58,8%), негемолитические *Streptococcus* sp (20,5%) и *Staph.saprophyticus* (11,7%). Количественные показатели составили 1183 ± 254 , 496 ± 111 и 325 ± 45 КОЕ 1см² соответственно, превышая *Staph. aureus* (5,9%, в среднем 143 ± 41 КОЕ 1см²) и *Streptococcus pyogens* (2,9%, $125 \pm 0,00$ КОЕ 1см²). В единичных случаях были выделены грамм отрицательные бактерии факультативно-анаэробных видов (*E.coli*) и облигатных аэробов (*Pseudomonasa eruginosa*) (по 4,0%). ОМЧ/1см² кожи у здоровых составляло 2055 ± 441 КОЕ.

У ВИЧ-негативных пациентов при ППП всего было выделено 39 штаммов микроорганизмов, из них 23 штамма принадлежало к постоянной

44

облигатной (58,9%, при норме 70,8%) микрофлоре, а 16 штаммов (41,1%) к непостоянной. На фоне снижения постоянной облигатной микрофлоры увеличилась частота встречаемости *Staph. aureus* и *Streptococcus pyogens* (до 3,3 раза). Сравнительные исследования количественных и качественных изменений микрофлоры проведены у 124 ВИЧ-инфицированных больных с пиодермиями. При ППП отмечался выраженный дисбиоз, с повышением общей микробной обсемененности кожи и тенденцией к увеличению условно-патогенной микрофлоры (УПМ). Всего было выделено 78 штаммов микроорганизмов, из них 38 (48,7%) грамм-положительных кокков, 15 (19,2%)- грамм-положительных палочек, 11 (14,2%)- грибов, 14 (17,9%)- грамм-отрицательных палочек, т.е. на фоне снижения граммположительных кокков и палочек, увеличиваются аэробные и факультативные ассоциации УПМ. В этой подгруппе общее микробное число (ОМЧ) составляло 17707 ± 5195 КОЕ 1см², что было достоверно выше, чем у здоровых и при обычных пиодермиях ($P < 0,05$). Возросла высеваемость *Staph. aureus* до 38,5%, гемолитических стрептококков - до 30,8%, грибов- до 50,0%, бактерий кишечной группы и синегнойной палочки - до 26,9%. На этом фоне

снизилась частота встречаемости *Staph. epidermidis* в 2,0 и негемолитического стрептококка в 1,5 раза, однако их количества достоверно превышали норму ($P<0,05$). Нами были установлены различия по уровню патогенной кокковой и некокковой микрофлоры. У больных ППП на фоне ВИЧ-инфекции, в отличие от группы сравнения ($P<0,01$) и здоровых ($P<0,001$) доминировали представители кишечной группы и синегнойная палочка. На фоне снижения постоянной флоры кожи, статистически достоверно увеличивается количество УПМ, что создает условия для повторного рецидива пиодермии.

Выраженность дисбиоза кожи у больных ППП прямо пропорциональна тяжести и активности ВИЧ-инфекции: наибольшее увеличение ОМЧ отмечается при III стадии ВИЧ-инфекции (24396 ± 867 КОЕ 1см^2), что достоверно значимо превышает показатели нормы (в 11,8 раз, $P<0,001$). Во II клинической стадии ВИЧ-инфекции при ППП увеличивалось количество *Staph. aureus* до 3732 ± 218 КОЕ 1см^2 ($P<0,001$), а в III стадии - до 8432 ± 1162 КОЕ 1см^2 . С увеличением активности ВИЧ возрастает количество представителей УПМ (*Staph. epidermidis*., *Candida sp.*): в III стадии *Staph. epidermidis* было 13548 ± 347 КОЕ 1см^2 , а *Candida sp.*, - 4293 ± 1011 КОЕ 1см^2 , что достоверно выше, чем во II стадии и у здоровых ($P<0,001$, $P<0,05$).

При ППП на фоне ВИЧ инфекции всего было выделено 112 штаммов микроорганизмов. Из них 48(42,9%) принадлежало к грамм-положительным коккам, 22 (19,6%) штаммов -к грамм-положительным палочкам, 16 (14,2%) штаммов - к грибам, 26 (23,2%)- к грамм-отрицательным палочкам. В видовом составе кокковой флоры было выделено 28 штаммов стафилококков (25%) и 20 штаммов стрептококков (17,8%). Одним из частых видов аэробной флоры были облигатно - патогенные *Staph. aureus* (40,5%) и *Str. pyogenes* (32,4%), при этом у большинства обследованных данные микробы обнаруживались в титрах 10^{-4} - 10^{-5} со средним значением в группе ($4,21 \pm 0,06$

45

и $4,45 \pm 0,18$ КОЕ 1 см^2 соответственно). Среднее значение абсолютных показателей *Staph. aureus* было в 135 раз выше, а *Str. pyogenes* в 488 раз выше, чем у здоровых ($P<0,001$), а также достоверно выше, в 80 и 214 раза соответственно ($P<0,001$) по сравнению с ВИЧ-негативными больными с ППП. Достоверно увеличивался удельный вес УПМ, в частности *Candida sp* (в 56 раз), представителей ферментирующих грамотрицательных бактерий (в 191 раз) и *P. aeruginosa* (до 314 раз) по сравнению с нормой и группой сравнения ($P<0,001$). *Staph. epidermidis* и негемолитический стрептококки регистрировались реже (24,3% и 21,6% соответственно) по сравнению с контролем, но количественное содержание было высоким ($4,17 \pm 0,04$ и $3,27 \pm 0,19$ КОЕ 1 см^2).

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных ППП в III стадии ВИЧ инфекции отмечается наиболее значительное увеличение обсемененности ОМЧ на 1 см^2 кожи (102032 ± 5701 КОЕ 1см^2), в 49,6 раза

превышающее норму ($P<0,001$) и достоверно выше, чем при II стадии ($P<0,001$).

На фоне увеличения ОМЧ 1см² кожи у больных ППП с II и III стадиями ВИЧ инфекции снизилась частота встречаемости *Staph. epidermidis* в 1,4 раза, что статистически значимо отличалось от показателей при IV стадии. ОМЧ 1см² кожи по сравнению с контролем увеличивалось в 65 раз, резко возрос удельный вес стрептококковой флоры. Так, количественные показатели патогенной флоры (*Str. pyogens*) в III стадии ВИЧ-инфекции были в 458 раз выше, а в IV стадии в 728 раз выше контрольных. ОМЧ в IV стадии составило 91003 ± 4376 КОЕ 1см² кожи. У больных в IV клинической стадии ВИЧ, среди грамотрицательной микрофлоры кожи количество представителей кишечной флоры (эшерихии) было в 3,7 раза больше, чем при II стадии и в 1,3 раза больше, чем при III стадии ВИЧ-инфекции. Количество *P. aeruginosa* у больных во II стадии было в 3,1 раза ниже, а III стадии в 10,5 раза ниже показателей кишечных групп. Напротив, в IV стадии ВИЧ инфекции количество *P. aeruginosa* было в 3,3 раза выше по сравнению с показателями кишечных групп бактерий. ОМЧ в среднем составило 71088 ± 5733 КОЕ 1см² кожи, что достоверно выше ($P<0,001$) по сравнению с нормой, и показателями у больных с II- III стадиями ВИЧ инфекции ($P<0,001$).

У больных с вторичными пиодермиями (ВП) на фоне ВИЧ всего было выделено 163 штаммов микроорганизмов. Из них 48(41,9%) принадлежало к грам-положительным коккам, 19(11,7%) - к грамм-положительным палочкам, 36 (22,1%) штаммов -к грибам, 41 (25,1%)- к грамотрицательным палочкам. Частота встречаемости микрофлоры кожи значительно отличается от больных ВП без ВИЧ-инфекции: на фоне снижения грамм-положительных кокков и палочек, увеличивались аэробные и факультативные ассоциации УПМ кожи, в первую очередь - грамм-отрицательные палочки (до 25,1%) и грибковая флора (до 22,1%). Эти показатели в 5,9 и 5,2 раза выше, чем в контроле и в 2,0 и 1,6 раз выше, чем при обычном течении пиодермий (без ВИЧ-инфекции).

46

В видовом составе выделенных 67 кокковых штаммов у больных ВП и ВИЧ инфекцией выявлено 43 штаммов стафилококков (67,2%), и 24 штамма стрептококков (32,8%). Наиболее часто высевались облигатно- патогенные *Staph. aureus* (32,7%) и *Str. pyogens* (31,1%), причем у большинства обследованных - в высоких титрах 10^{-4} - 10^{-5} , в среднем - в группе $4,02 \pm 0,13$ и $3,34 \pm 0,19$ КОЕ 1 см² соответственно. Среднее значение абсолютных показателей *Staph. aureus* было в 148 раз, а *Str. Pyogens* в 121 раз выше, чем в контроле ($P<0,001$), а также достоверно (в 19,4 и 14,6 раз соответственно) выше, чем у ВИЧ-негативных больных с ВП($P<0,001$). Значительно увеличилось число штаммов условно патогенных и агрессивных видов, ферментирующих грамотрицательных бактерий *E. coli* (45,4), *P. vulgaris*

(31,8%), *Kl. pneumoniae* (22,8%) в этой группе. Отмечено резкое повышение количества оксидазоположительных грамотрицательных бактерии *P. aeruginosa* ($3,02 \pm 0,05$ Log КОЕ в 1 см² ,против $1,95 \pm 0,00$ Log КОЕ в 1 см² у здоровых, ($P < 0,001$). Достоверно по отношению к контролю увеличивалось количество условно-патогенной грибковой флоры – дрожжеподобных (до 4,1 раз) и плесневых грибов (до 26,2%), ($P < 0,001$).

Наблюдались различия в характере и глубине нарушения дисбиоза кожи у больных ВП в зависимости от клинической стадии ВИЧ инфекции. В III стадии ВИЧ инфекции ОМЧ на 1 см² кожи равнялось 42838 ± 1783 КОЕ 1 см², что достоверно выше, чем у здоровых (в 21,0 раз, $P < 0,001$) и у больных во II стадии ВИЧ инфекции ($P < 0,001$). Аналогично менялось количество *Staph. aureus* и представителей кишечных групп: в III стадии ВИЧ инфекции эти показатели увеличивались в 229 и 127 раз, по сравнению со здоровыми и в 10,1 и 7,7 раз, по сравнению с II стадией, ($P < 0,001$).

Характерной особенностью количественного и качественного состава микрофлоры кожи при ВП в IV-стадии ВИЧ-инфекции является диспропорция между кокковой и грамотрицательной, палочковидной и грибковой флоры. Так, у 14 больных этой группы с поверхности кожи всего было выделено 43 штамма микроорганизмов. Из них 15 штаммов принадлежало к кокковой (34,9%) микрофлоре, и 15 штаммов (34,9%) к грамм-отрицательным палочкам, 11- к грибам (25,6%) и только 2 штамма (4,6%) - к облигатным грамм-положительным палочкам. На фоне снижения облигатных грамм-положительных бактерий увеличилась частота встречаемости представителей кишечной флоры до 64,4% и синегнойной палочки до 42,8%, а также *Candida sp.*: количественные показатели на 1 см² кожи составили в группе 9380 ± 3186 КОЕ в 1 см² кожи (в 87,7 раз выше нормы). У 37,5% больных появились плесневые грибы, в целом у 78,6% больных была выявлена грибковая флора.

Таким образом, глубина нарушений микробиоценоза кожи у больных ВП была связана с активностью ВИЧ инфекции: во II- III клинических стадиях ВИЧ-инфекции чаще выявлялась кокковая флора, а в IV стадии - бактерии кишечной флоры и грибы. Высокая частота выявления УПМ свидетельствует о снижении барьерной функции кожи, вследствие длительного воздействия ВИЧ на иммунную систему и сенсибилизации

организма к продуктам метаболизма бактерий.

В пятой главе диссертации **«Характеристика иммунологических показателей при пиодермиях у пациентов с ВИЧ позитивным и ВИЧ негативным статусом»** приводятся результаты исследований клеточного и гуморального иммунитета, содержания активационных маркеров лимфоцитов, продукции основных про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови, проведенные у 71 ВИЧ-инфицированных пациентов с пиодермиями и у 39 ВИЧ-негативных пациентов с пиодермиями.

У ВИЧ-негативных пациентов с пиодермиями во всех группах отмечался умеренный лимфоцитоз, абсолютное содержание лимфоцитов было достоверно повышено (2157 +117,5 и 2265 +8,3 кл/мкл против 2019 +51,0 кл/мкл соответственно, $P<0,05$). Относительное и абсолютное содержание общего пула CD3+ достоверно снижалось по сравнению с контролем (48,1 +0,7%, против 63,7 + 1,35%). ИРИ был снижен и составлял в среднем 1,6. Уровень CD4+ в обеих группах снижался по сравнению с контролем по относительным и абсолютным показателям ($P<0,05$). Относительное и абсолютное содержание CD8+, а также CD20+лимфоцитов снижались во всех группах.

Исследовали показатели иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов (табл. 2). При ПГП отмечается снижение общего пула Т-клеток, уменьшение и диспропорция иммунорегуляторных субпопуляций Т лимфоцитов CD4+, CD8+, уменьшение содержания В-лимфоцитов. Уровень CD3+ лимфоцитов снижался за счет уменьшения количества CD4+ лимфоцитов, что характерно для пациентов с ВИЧ. При ВГП существенной разницы в показателях не отмечалось, ($P>0,05$), а общие тенденции изменений сохранялись. Отношение CD4/CD8, (ИРИ) снижалось в обеих группах по отношению к контролю ($2,01\pm0,09\%$, $P<0,001$), но между собой статистически не отличались ($P>0,05$). Отмечается сдвиг соотношения ИРИ ниже 1,0 что характерно для СПИДа. Относительное количество CD16+ увеличивалось по сравнению с контролем, но абсолютные были снижены, ($P<0,001$). Подобные изменения характерны для полимикробной агрессии. При ПГП наблюдался более глубокий дефицит содержания CD20+ лимфоцитов ($P<0,001$). У больных пиодермиями на фоне ВИЧ-инфекции, особенно при ПГП, относительные и абсолютные значения маркера CD25+ были ниже контроля ($P<0,001$), что указывает на угнетение функциональной активности Т-хелперов. Отмечено также умеренное повышение относительного содержания CD38+ на фоне резко сниженного его абсолютного содержания ($P<0,001$) (табл. 2).

В качестве одного из апоптотических маркеров, позволяющих судить о степени негативной активации иммунокомпетентных клеток, используют CD95-маркер — Fas (CD95, APO-1)-рецептор, экспрессируемый мембранами активируемых мононуклеаров. У больных ПГП на фоне ВИЧ-инфекции относительное количество естественных CD95+ клеток увеличивалось в 1,3

Показатели иммунитета и маркеров активации лимфоцитов в крови у ВИЧ-инфицированных больных с пиодермиями

Показатели	Контрольная	ВИЧ-инфицированные пациенты
------------	-------------	-----------------------------

		группа n=21	с пиодермиями	
			ППП (n=34) 3790± 11**	ВГП(n=37)
Лейкоциты	абс	6459 ± 161		3986± 115**
Лимфоциты	в %	33,7 ± 0,66	24,3±0,64**	25,4±0,60**
	абс	2177 ± 65	921±38**	1013±34**
CD3	в %	59,3 ± 1,1	42,3±1,05**	47,6±1,12**••
	абс	1293 ± 47	391±22**	482 ±24**•
CD4	в %	32,3± 1,1	18,1±0,74**	21,2±0,83**•
	абс	704± 32	174±14**	215 ±14**•
CD8	в %	16,4 ± 0,7	22,2±0,76**	20,4±0,75**
	абс	358 ± 21	204±11**	207 ± 8,1**
CD4/CD8	в %	2,01 ± 0,09	0,98±0,04**	1,07±0,06**
CD16	в %	11,5 ± 0,67	16,2±0,58**	19,9±0,68**••
	абс	251 ± 19	148±7,2**	201±8,4**••
CD 25	в %	27,9 ± 1,23	16,2±1,1**	18,7±0,91**
	абс	608 ± 28	149±14,2**	189±15**
CD 38	в %	23,1 ± 0,78	39,2±1,42**	34,9±1,08 **•
	абс	500 ± 19	361±11**	353±11**
CD 95	в %	25,7 ± 0,94	34,2±1,23**	36,5±1,14**
	абс	559 ± 25	315±11**	369±12**••
CD 20	в %	21,7± 0,56	26,2±0,93**	30,6±0,99**•
	абс	472 ± 21	241±10,4**	305±12,07**••

Примечание: Достоверность различия от контроля . *- P< 0,05; ** - P< 0,001; и от данных первой группы (•• - P<0,001; • - P<0,05).

раза, а при ВГП - в 1,4раза по сравнению с контролем, (P<0,001), в то время как абсолютные количества снижались по сравнению с контролем (P<0,001). Качественные и количественные нарушения экспрессии лимфоцитов CD25+, CD38+ и CD95+ рецепторов являются ключевым и решающим фактором в прогрессировании СПИДа и тяжелого течения пиодермии.

Определяли концентрацию IgA, IgM, IgG и концентрацию секреторного sIgA в сыворотке крови больных в группах сравнения (ПГП и ВГП на фоне ВИЧ-инфекции) (табл.3). В обеих группах сравнения было отмечено значительное повышение всех классов иммуноглобулинов, что указывало на поликлональную активацию В-лимфоцитов у больных ВИЧ инфекцией. При этом уровень sIgA в обеих группах достоверно снижался по сравнению с нормой, в особенности при ВГП ($P < 0,001$).

У больных пиодермиями на фоне ВИЧ инфекции установлено достоверное повышение продукции основных провоспалительных цитокинов IL – 1 β , IL – 8, IL – 18 в периферической крови.

49

Таблица 3

Содержание IgA, IgM, IgG и секреторного sIgA в сыворотке периферической крови больных первичными и вторичными пиодермиями на фоне ВИЧ-инфекции

Показатели	Контроль	ПГП	ВП
IgA, г/л	1,7+0,04	2,19+0,78*	2,28+1,1* ^
IgM,г/л	1,07+0,21	1,79+0,32*	2,12+0,96*^
IgG,г/л	10,6+1,03	19,05+2,03*	25,9+2,01*^
sIgA,мг%	38,5+4,32	35,5+2,6	31,5+3,2*^

Примечание – Р* достоверно к контролю, Р^ - к группе ПГП



Рис.4 Показатели цитокинов в крови ВИЧ-инфицированных больных с пиодермиями

Повышалась концентрация хемокинов IL–8 и IL–18 ($P < 0,001$), однако

не отмечалось снижения содержания противовоспалительного цитокина IL-10. Так, при ПГП этот показатель был в 3,9 раза выше контроля ($P<0,001$). При ВГП содержание IL-1 β было в 1,3 раза выше, чем при ПГП ($P<0,05$) и в 5,1 раза выше контроля ($P<0,001$). Наряду с этим отмечалось повышение концентрации хемокинов IL-8 и IL-18. ($P<0,001$). Однако при этом не отмечалось снижения содержания противовоспалительного цитокина IL-10, как при ПГП, так и при ВГП.

Установлено прогрессирующее угнетение иммунного ответа во всех клинических стадиях, особенно в IV ($P<0,001$) (табл. 4).

Нарастающий дефицит CD4+ лимфоцитов, увеличение относительного количества цитотоксических CD8+лимфоцитов ведет к неуклонному снижению ИРИ от 1,19 во II стадии до 0,77 в 4 стадии ($P<0,001$).

Абсолютные показатели CD16+ достоверно снижались, начиная со II стадии, и в IV стадии были 2,5 раза меньше нормы ($P<0,001$). Отмечено прогрессирующее снижение экспрессии CD25, начиная от II до IV стадии ВИЧ-инфекции по сравнению с контролем ($P<0,001$), относительное

50

увеличение экспрессии CD38 на фоне снижения их абсолютного содержания, что коррелирует с уменьшением содержания CD3-лимфоцитов. Начиная со II стадии ВИЧ-инфекции увеличивалась экспрессия CD95 рецепторов на лимфоциты, особенно в абсолютных значениях ($P<0,001$),

Таблица 4

Показатели иммунного статуса при пиодермиях у ВИЧ-инфицированных пациентов с разными клиническими стадиями заболевания

Показатели		Контроль n=21	II стадия П=11	III стадия П=13	IV стадия П=13
Лейкоциты	абс	6459 $\pm$ 161	4473 $\pm$ 162**	3604 $\pm$ 128**	3396 $\pm$ 117***
	с				
Лимфоциты	в %	33,7 $\pm$ 0,66	26,3 $\pm$ 1,0**	25,4 $\pm$ 1,07**	21,4 $\pm$ 0,78*** ^{oo}
	абс	2177 $\pm$ 65	1177 $\pm$ 65**	915 $\pm$ 41**	729 $\pm$ 25*** ^{oo}
CD3	с				
	в %	59,3 $\pm$ 1,1	47,0 $\pm$ 1,49**	43,1 $\pm$ 1,56**	37,5 $\pm$ 1,39*** ^{oo}
CD4	абс	1293 $\pm$ 47	553 $\pm$ 28**	394 $\pm$ 24***	274 $\pm$ 15,0*** ^{oo}
	с				
CD4	в %	32,3 $\pm$ 1,1	23,0 $\pm$ 0,88**	18,2 $\pm$ 0,85***	13,8 $\pm$ 0,46*** ^{oo}
	абс	704 $\pm$ 32	269 $\pm$ 24**	165 $\pm$ 10,6***	101 $\pm$ 4,2*** ^{oo}
CD4	с				

CD8	В %	16,4 ± 0,7	20,3±1,15*	26,0±0,94***	20,0±1,15*°°
	аб с	359 ± 21,2	239 ± 19,7**	238±14,2**	145± 9,8***°°
CD4/CD8	В %	2,01 ± 0,09	1,19±0,04**	0,76±0,05***	0,77±0,05***
CD16	В %	11,5 ± 0,67	13,1±0,94**	19,1±0,63***	15,9±0,71***°°
	аб с	251 ± 19	155±15,2**	174±9,77**	116±5,6***°°
CD 25	В %	27,9 ± 1,2	24,9±1,3	13,8±0,85***	11,4±0,82***
	аб с	608 ± 28	292±21**	127±10,0***	83±8,0***°°
CD 38	В %	23,1 ± 0,78	31,7±1,1**	38,6±2,28 ***	46,3±1,77 ***°°
	аб с	500 ± 19	373±11**	353±24**	337±18**
CD 95	В %	25,7 ± 0,94	27,6±1,4	32,6±1,5***	41,5±1,3***°°
	аб с	559 ± 25	324±25**	297±20**	301±13**

Примечание: Достоверность различия от контроля. *- P< 0,05; ** - P< 0,001 от данных первой группы ***- P<0,001; • - P<0,05 и от данных второй группы °-- P< 0,05;°- P< 0,001.

наиболее выраженная при IV стадии ВИЧ-инфекции (P<0,001). Проведен сравнительный анализ показателей гуморального иммунитета и продукции цитокинов при разных стадиях ВИЧ-инфекции с ПГП и ВГП (табл. 5). При ПГП содержание CD20+ снижалось во всех стадиях с наименьшими абсолютными показателями в IV стадии. На фоне общей гипериммуноглобулинемии IgA, IgM, IgG самые высокие показатели отмечены у больных в IV стадии ВИЧ-инфекции. Уровень sIgA во II стадии ВИЧ-инфекции повышался, однако в III и особенно в IV стадии ВИЧ-инфекции, снижался (29,6±0,94мг%). Выраженность гиперцитокинемии также зависела от тяжести персистирующей инфекции. Во II и III стадиях уровень цитокинов IL – 1β, IL – 8, IL – 18 превышал контроль (P<0,001; P<0,001; P<0,05), а в IV - их концентрации снижались. Наблюдается смещение равновесия между популяциями CD4+ хелперов в сторону Th2 клеток за счет паралича Th1 клеток, что свидетельствует о развитии IV стадии ВИЧ инфекции (рис. 5).

**Показатели гуморального иммунитета в крови у больных ПГП у ВИЧ
инфицированных пациентов в зависимости от клинической стадии
инфекции**

Показатели	Контроль	II стадия	III стадия	IV стадия
CD20, %	21,7± 0,56	22,3±0,81	30,3±1,15**••	25,5±1,26*•°
CD20 ,абс	472 ± 21	264±12,9**	277±18,7**	186±7,6**••°°
Ig M, г/л	1,07±0,04	1,56±0,09**	1,85±0,07**•	1,93±0,07**••
Ig G, г/л	10,6±0,37	16,5±0,88**	19,1±0,89**•	21,2±1,02**•
Ig A, г/л	1,70±0,06	2,02±0,08*	2,17±0,09**	2,37±0,21**
sIg A, мг%	38,5±1,15	44,1±1,88*	34,1±1,40**•	29,6±0,94**••°

Примечание: Достоверность различия от контроля. *- P< 0,05; ** - P< 0,001; и от данных первой группы (••- P<0,001; • - P<0,05) и от данных второй группы °-- P< 0,05; °°- P< 0,001



Рис. 5 Показатели цитокинов в крови при ПГП у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от клинической стадии ВИЧ-инфекции.

Уровень IL –10 был ниже контроля (P<0,001) только при II стадии ВИЧ, а в III и, особенно в IV стадии, достоверно повышался (P<0,001). При ВПГ в разных стадиях ВИЧ инфекции изменения показателей гуморального иммунитета и спонтанной продукции изучаемых цитокинов были аналогичными таковым при ПГП (табл. 6).

Таким образом, при пиодермиях на фоне ВИЧ-инфекции отмечаются

выраженные количественные и функциональные нарушения клеточного и гуморального иммунитета, экспрессии активационных антигенов (CD8+, CD38+), в том числе CD95+клеток, индуцирующих апоптоз, и спонтанной продукции цитокинов. Полученные результаты позволяют оценить факторы, способствующие прогрессированию и хроническому течению пиодермий у ВИЧ-инфицированных пациентов и определить прогностические критерии.

52

Таблица 6

Показатели гуморального иммунитета и продукции цитокинов в крови при ВГП у ВИЧ-инфицированных пациентов в разных клинических стадиях ВИЧ-инфекции

Показатели	Контроль	II стадия	III стадия	IV стадия
CD20, %	21,7± 0,56	27,9±1,56**	33,6±2,1**•	30,2±1,35**
CD20, абс	472 ± 21	367±28**	312±20**	259±11**••°
Ig M, г/л	1,07±0,04	1,81±0,05**	2,14±0,05**••	2,35±0,17**••
Ig G, г/л	10,6±0,37	24,0±2,53**	28,8±2,06**	24,8±0,73**
Ig A, г/л	1,70±0,06	2,15±0,09*	2,46±0,21**	2,22±0,07**
sIg A, мг%	38,5±1,15	41,1±1,35*	33,2±1,32*	28,3±1,13**••°
IL– 1β, пг/мл	10,1±0,66	88,1±7,19**	52,2±5,89**••	23,4±1,14**••°°
IL – 8, пг/мл	18,8±1,02	83,6±12,6**	19,9±2,34••	14.9±1,5*••
IL -18 пг/мл	77,6±3,7	167,0±11,4**	79.04±5,0••	33,6±5,33**••°°
IL -10 пг/мл	23,3±0,86	9,7±0,90**	11,8±1,44**	35,5±2,0**••°°

Примечание: Достоверность различия от контроля. *- P< 0,05; ** - P< 0,001; и от данных первой группы (•• - P<0,001; • - P<0,05) и от данных второй группы °-- P< 0,05; °°- P< 0,001

В шестой главе диссертации «Оценка эффективности комплексной патогенетической терапии пиодермий у ВИЧ-инфицированных пациентов» представлены результаты лечения, оценена эффективность лечения с учетом динамики клинико-лабораторных показателей. У больных исследовали чувствительность возбудителей пиодермий к наиболее применяемым антибиотикам.

Антибиотикограммы возбудителей характеризуются значительной

внутри- и межвидовой вариабельностью. У большинства выделенных культур отмечается множественная перекрестная лекарственная устойчивость. Более половины штаммов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* сохраняют высокую чувствительность к цефалоспорином 3 поколения (цефтриаксону), фторхинолонам (левофлоксацину, офлоксацину), макролидам (кларитромицин) от 54,2 до 85,2%. Наибольшая частота резистентных штаммов отмечается среди культур *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*. Культуры *S. aureus* были более всего устойчивы к аминогликозидам (гентамицину, канамицину), а также к стрептомицину, доксициклину. Среди других микробных видов высокая чувствительность ко всем препаратам выбора была у одиночных штаммов *Streptococcus saprophyticus*, к стрептомицину - только у *Proteus* sp. и *Escherichia coli*.

Эффективность терапии оценивали у 124 ВИЧ-инфицированных больных пиодермиями в 2 группах сравнения. Все пациенты с ВИЧ инфекцией получали специфическую АРВ терапию согласно стандартам лечения: ингибиторы обратной транскриптазы ненуклеозидной природы - ламивудин (эпивир) и ингибиторы протеазы- коллетра. С учетом тяжести общего состояния больных (наличие хронических гепатитов, холециститов,

53

пиелонефритов и т.д.) и возможных осложнений были выбраны цефалоспорины 3 поколения – (цефтриаксон), фторхинолоны – левофлоксацин (леворекс) и офлоксацин, макролиды – кларитромицин (меристат). Местное лечение проводилось антисептическими растворами и поликомпонентными антибактериальными мазями. Традиционное лечение получали 61 больных (1 группа-контроль). Во 2 группе (основная) 64 больных получали наряду с общими препаратами ректальные свечи «Виферон» -3 по 1500000 ед, 2 раза в день в течение 10 дней, затем по 1 св x2 раза в день трижды в неделю в течение 2-х месяцев.

Клиническую эффективность комплексной терапии пиодермий оценивали по ближайшим и отдаленным результатам (динамика общего состояния и самочувствия больных, сроки уменьшения воспалительной реакции и регресса пустул, заживления язв и эрозий, рассасывания инфильтратов). Учитывали среднюю продолжительность лечения, длительность ремиссий в течение 1 года, число рецидивов. В процессе лечения осложнений проводимой терапии не отмечалось. Переносимость препаратов была удовлетворительной. Средняя продолжительность стационарного лечения в 1 группе составила 14,8±2,0 дней, значительное улучшение кожного процесса отмечалось на 13,1±1,6 день лечения, полный регресс пустул и рубцевание язвенных дефектов - на 18,7±2,3 день. При комбинированном лечении с вифероном у пациентов с ПП микробиологическая излеченность наступила в 85,8% случаев, при ВП - у 86,7% больных. Частота выявления возбудителей пиодермий уменьшилась:

Staphylococcus aureus - в 14 раз, *Escherichia coli* – в 2,5 раза, *Ps. aeruginosa* – в 3,0 раза, другие возбудители пиодермии не определялись. Снижалась общая обсемененность до 91% по сравнению с исходными данными до лечения, тогда как при традиционном лечении этот показатель был равен 54,7%. Снижение уровня микробной колонизации при смешанной микст-инфекции в среднем имело место в 3 и 4 раза быстрее в сравнении с традиционным лечением.

После традиционного лечения клиническое выздоровление наступило у 46,4% пациентов, при лечении с Вифероном - у 83,9% больных. В течение 1 года наблюдения при комбинированной терапии рецидивов пиодермий не отмечалось, в группе контроля рецидивы отмечались в 19,4% случаях, прогрессирование процесса в 32,2%. Иммунологические показатели в процессе лечения исследовали в динамике (сразу после лечения и через 2 месяца). После традиционного лечения у больных содержание лейкоцитов и лимфоцитов, в том числе CD4 и CD8-лимфоцитов, по сравнению с исходным значением достоверно не изменялось ($P > 0,05$), сохранялся глубокий дефицит со стороны клеточного и гуморального иммунитета и цитокинового профиля. После комплексного лечения относительные и абсолютные показатели CD3 лимфоцитов через 2 месяца после лечения возрастали в 1,2 и 1,8 раза по сравнению с исходными ($P < 0,05$; $P < 0,001$).

Относительный и абсолютный уровни CD4 у больных до начала комплексной терапии в среднем составляли $17,6 \pm 0,79\%$ и $146 \pm 9,5$ мкл/мл

54

соответственно, а после лечения эти показатели достоверно повысились и у 53% больных были более 200 мкл/мл, а через 2 месяца достигли в среднем $26,6 \pm 1,04\%$ в относительных и 333 ± 40 мкл/мл в абсолютных значениях, содержание CD8 лимфоцитов снижалось по сравнению с исходным ($P < 0,001$). ИРИ повысился от 0,77% до 1,34% (рис. 6).

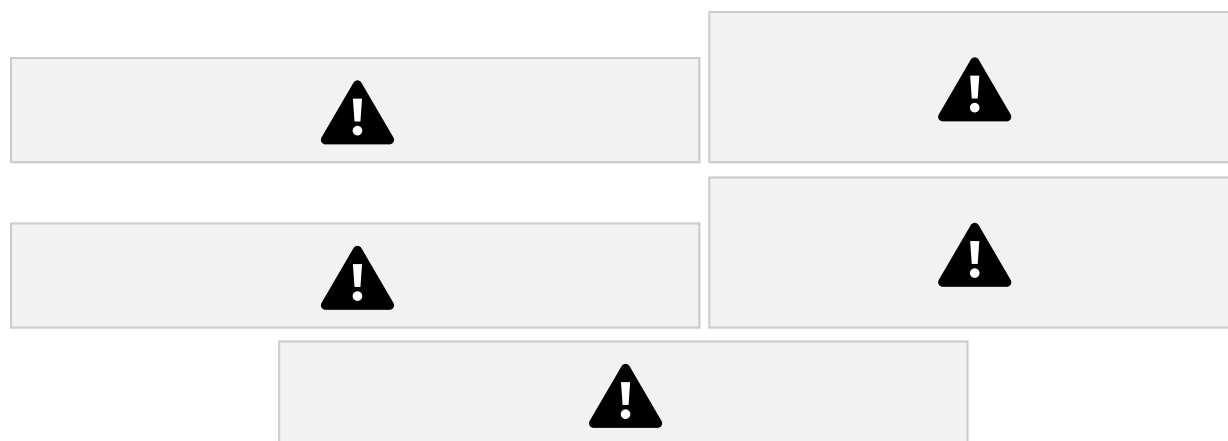


Рис. 6 Динамика уровня CD4, CD8, CD25, CD95 у больных пиодермиями и ВИЧ инфекцией при традиционном и комплексном лечении

Отмечено достоверное снижение уровня CD16-клеток, повышалось содержание общего пула CD25 и CD 95 лимфоцитов, снижение CD38,

($P < 0,001$). Таким образом, при комбинированной терапии с вифероном удалось уменьшить дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций Т лимфоцитов, нормализовать экспрессию активационных CD 25+ CD 38+ и CD 95+ маркеров. Однако АРВ-терапия в комбинации с вифероном была эффективна у пациентов с пиодермиями в начальных (2-3) стадиях заболевания, но не имела успеха в 4 клинической стадии.

В процессе комплексной терапии отмечалась положительная динамика показателей гуморального иммунитета: к концу исследования относительное количество СД20 было в пределах нормы, хотя абсолютное количество оставалось сниженным. Снижалась концентрация IgM в сыворотке крови ($P < 0,001$). Содержание Ig G сразу после лечения снижалось, однако через 2 месяца возрастало до $25,2 \pm 0,89$ г/л, достоверно превышая исходные и контрольные данные ($P < 0,001$). Содержание IgA в сыворотке крови существенно не менялось. Концентрация s IgA в слюне сразу после комплексной терапии не отличалась от исходной ($33,2 \pm 1,32$ мг/%, $P < 0,001$), а через 2 месяца возросла до $42,8 \pm 1,45$ мг/%. ($P < 0,001$).

Отмечалась тенденция нормализации продукции провоспалительных цитокинов. Концентрация IL – 1 β в крови снижалась в 1,8 раза (с $33,0 \pm 1,98$ пг/мл до $18,5 \pm 1,38$ пг/мл ($P < 0,001$), уровень IL – 8 составлял $25,1 \pm 2,1$ пг/мл и был ниже исходного ($P < 0,05$) в 1,5 раза. Аналогично менялось содержание IL – 18 (рис 7). Нормализовалось содержание противовоспалительного цитокина IL – 10, которое через 2 месяца было в 1,5 раза выше исходных.

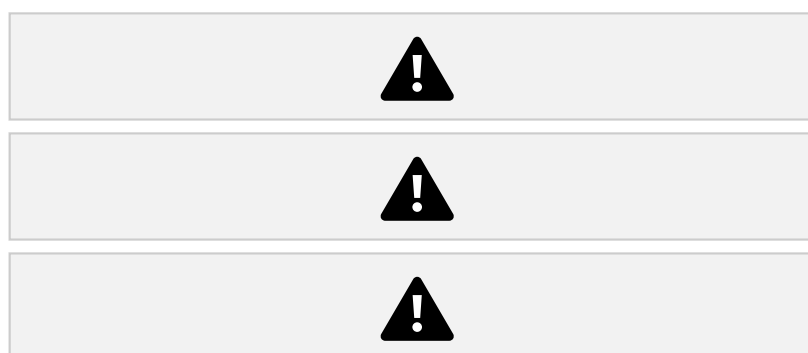


Рис. 7 Показатели IL-18 у больных пиодермиями с ВИЧ инфекцией в динамике при традиционном и комплексном лечении

Таким образом, комбинированное лечение пиодермий с применением ректальных суппозиторий виферона оказывает положительное влияние на иммунологический статус больных. Виферон является модулятором неспецифического и специфического звеньев иммунитета, способствует активации Т-клеточного звена иммунитета, СД4 лимфоцитов, снижению

поликлональной активации CD20, увеличению ИРИ. При ранних стадиях ВИЧ-инфекции при отсутствии сильного нарушения функций иммунной системы и невысокой репликация вируса, Т-хелперы способны вырабатывать ВИЧ-специфический иммунный ответ, применение виферона в сочетании с АРВТ будет эффективно усиливать собственный иммунный ответ против ВИЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

1. У ВИЧ-позитивных пациентов наиболее часто диагностируется вторая - (23,8%) и третья (59%) 3 клинические стадии ВИЧ-инфекции с разнообразными симптомами поражения внутренних органов, кожи и слизистых оболочек. Кожно-слизистые поражения установлены в 71,97% случаев, среди них у 12,9%- распространенные бактериальные инфекции с хроническим течением и устойчивостью к терапии.

2. Бактериальные поражения кожи представлены первичными (возникающими на неизмененной коже) поверхностными и глубокими поражениями, а также вторичными поражениями, осложняющими другие дерматозы (нейродермит, чесотка, красный плоский лишай), с преобладанием в III и IV четвертых клинических стадиях. В II клинической стадии соотношение первичных и вторичных пиодермий было равным. Во III и IV клинических стадиях количество больных с вторичными пиодермиями было больше. Отмечаются фолликулярные и нефолликулярные пустулы, с распространенным поражением, атипичной локализацией, затяжным и рецидивирующим течением.

3. Установлено, что у больных первичными и вторичными пиодермиями на фоне ВИЧ-инфекции значительно повышается высеваемость микробов в смешанных культурах, что свидетельствует о возможности синергизма ассоциативных форм микрофлоры. Увеличение общей обсемененности кожи пропорционально степени активности ВИЧ инфекции.

56

При этом снижается количество естественных обитателей кожных покровов, появляются микроорганизмы, не свойственные этому биотопу: *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida sp.* и штаммы *Proteus sp.* Наибольший рост имеют *Staph. aureus* и стрептококков с гемолитической активностью, что создает условия для запуска иммунного ответа. Большинство штаммов *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у больных пиодермиями на фоне ВИЧ-инфекции, резистентны к гентамицину, стрептомицину, доксициклину, однако высоко чувствительны к цефтриаксону, левофлоксацину (до 85,2%), что позволяет рекомендовать данные антибиотики для комплексной терапии.

4. У больных пиодермиями, ассоциированными с ВИЧ-инфекцией, отмечаются количественные и функциональные нарушения клеточного,

гуморального звеньев иммунитета и цитокинового спектра. Характерно значительное уменьшение относительного и абсолютного количества Т лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4+), снижение экспрессии CD25 лимфоцитов, при одновременном увеличении относительного содержания Т цитотоксических лимфоцитов (CD8+), естественных клеток киллеров (CD16+) и лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены (CD8+CD38+), в том числе CD95+клеток, индуцирующих апоптоз. Установлены повышение относительного и абсолютного количества В лимфоцитов, поликлональная активация CD20+клеток, гиперпродукция IgA, IgM, IgG, а также гиперцитокинемия (IL-1 β , IL-8, IL-18) без изменения цитокина ИЛ-10.

5. Комплексная терапия пиодермий у ВИЧ-позитивных пациентов с использованием Виферона и антибиотиков широкого спектра приводит к быстрому регрессу клинических проявлений пиодермии, улучшению микробного пейзажа кожи и уменьшению иммунодефицита в клеточном, гуморальном и цитокиновом спектре у ВИЧ-позитивных пациентов.

6. Изученные патогенетические механизмы прогрессирования пиодермий у больных ВИЧ-инфекцией позволили разработать патогенетически - обоснованные методы лечения и профилактики, что способствует снижению частоты рецидивов заболевания в 2,0 раза и повышению качества жизни пациентов в разных клинических стадиях ВИЧ инфекции.

Соматические проявления 10 Симптом^а

СИСТЕМНАЯ

Цефалоспорины (левофлоксацин^н)

Рис. 8 Усовершенствованная схема комплекса этиопатогенетической и терапии п инфекцией

2 клиническая 1 клиническая

стадия

Антиретровирус

Снижение CD³,
CD⁴, CD⁴/₈, CD²₅;

Повышение CD⁸,
CD¹₆, CD³₈, CD⁹₅

Снижение IL10;

Повышение IL1 β ,

IL8, IL18

Бессимптомная

стадия стадия

повреждение Сенсibilизация,

пиодермиты –

кожи

вторичные и

первичные

осложненные (дерматозы

смешанной со

пиодермиями)

микробной флорой

глубокие Поверхностные

фолликулярные и фолликулярные и

нефолликулярные нефолликулярные

пиодермии пиодермии

НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ

Мази антисептические (дерматол овая), противовоспалительные
эпителизирующие (ихтиоловая),
мазИ

Иммунодефицит:

снижение CD^4

Ослабление

барьерно-защитных

тканей

функций кожи

Усиление вирулентности

стафилококков,

и стрептококков

других бактерий

Экзогенные факторы

Антисептические растворы

анилиновые (хлоргексидин,

красители)

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.Tib.18.01 AT THE TASHKENT
PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE ON AWARD OF SCIENTIFIC
DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

AZIZOV BAKHADYR SADYKOVICH

BACTERIAL SKIN LESIONS IN PATIENTS WITH HIV/AIDS

**14.00.11 - Dermatology and venereology
(medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

TASHKENT – 2016

The subject of doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number 30.09.2014/Б2014.5.Tib409

The doctoral dissertation is carried out in the Tashkent Medical Academy. The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English) languages on the website www.tashpmi.uz and on the website of “ZiyoNet” information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific consultant: Ismailova Guli Amindjanovna Doctor of medical sciences,
professor

Official opponents: Butov Yuri Sergeyevich Doctor of medical sciences, professor
(Russia Federation)

Sobirov Ulugbek Yusufhanovich
Doctor of medical sciences, professor

Aripova Tamarakhon Uktamovna
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: Moscow medical-dental university named after A.I. Evdokimov

The defense of the dissertation will be held at ____ on “ ____ ” _____ 2016 at the meeting of the one-time Scientific Council at the Scientific Council No 16.07.2013.Tib.18.01 at Tashkent Medical Pediatric Institute (Address: 100140, Tashkent, Yunusobod, Bogishamol str., 223. Tel/fax: + 99871-262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz).

The doctoral dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent Pediatric Medical Institute for a № ____ (Address: 100140, Tashkent, Yunusobod, ul. Bogishamol, 223. Tel / Fax: + 99871-262-33 -14)

Abstract sent " ____ ", the _____ 2016
(Protocol at the register No ____ dated “ ____ ” _____ 2016.

A.V. Alimov
Chairman of the Doctoral Degree Awarding
Scientific Council, Doctor of Philosophy

E.A. Shamansurova
Secretary of the Doctoral Degree Awarding
Scientific Council, Doctor of Philosophy

U.Yu.Sabirov
Chairperson of the Scientific Seminar
at the Doctoral Degree Awarding Scientific Council,
Doctor of Philosophy

INTRODUCTION (Annotation of doctoral dissertation)

Topicality and demand of dissertation subject. According to the World Health Organization, 36,9 millions people are infected worldwide. Only in 2014 died because of AIDS, 1.6 million people¹. Despite significant advances in the field of HIV / AIDS, lack of healing techniques and inevitable mortality in AIDS

still pose an unprecedented threat to human development and making this issue one of the actual problems, which stands in front of researchers¹.

This necessitates the development of an evidence-based approach in the treatment of bacterial skin lesions in HIV / AIDS, taking into account the microbiological indicators of contamination, immune response mechanisms of development in terms of synergies and microbial resistance to treatment.

In HIV-infected patients there is a decrease of quality of life and participation in social, political and cultural life of society. With the help of the prevention and the development of effective treatments of opportunistic diseases, in particular bacterial skin and mucous lesions in HIV-infected patients is facilitated by the disease, increasing the quality of life of patients, increasing scientific and practical importance in the study of this problem.

This dissertation research is to a certain extent the tasks provided for the President of the Republic of Uzbekistan Decree PP-1023 dated December 26, 2008 "On additional measures to improve the effectiveness of countering the spread of HIV infection in the Republic of Uzbekistan" and the Cabinet of Ministers' №1 of January 5, 2009 "On measures to improve the organizational structure and activities of the AIDS", as well as in other legal instruments adopted in this area.

Relevant of the research to the priority areas of science and technology development of the Republic. This study was performed in accordance with the priority areas of science and technology of the Republic of Uzbekistan: VI - «Medicine and Pharmacology»

Review of international researches on the topic of the dissertation.

Research work aimed at studying the HIV/AIDS pathogenesis and opportunistic diseases, carried out by leading medical research centers and higher education institutions of the world, including the National Center For Infection Diseases (USA), University of Chicago, Chicago (USA), University of Manitoba, Winnipeg MB (Canada), Independent Academic Scholar Magdeburg (Germany), Amrita Vishwa Vidyapeetham University, (India), Department of Dermatology, University of California San Diego (USA), Thai Red Cross AIDS Research Centre, Bangkok, (Thailand), Federal research and methodological center for control and prevention of HIV infection (Russia), FGBU "State research center of dermatology and cosmetology" (Russia) and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology (Uzbekistan)².

¹UNAIDS - national report. 2015 year, 20 Avenue Appila, Geneva 27, Switzerland

² A review of international research on the topic of the thesis <http://www.hivrussia.ru/>; <http://www.hivnat.org/en/publications-writings/2016>; <http://www.uchicago.edu/>; <http://www.aids.northwestern.edu/>; <http://link.springer.com/article/10.1007%2FBF00917742> https://books.google.ru/books/about/AIDS_HIV_reference_guide_for_medical_pro.html?hl=ru&id=BdprAAAAMAAJ; <http://mosors.narod.ru/eng/cmcr.html>; <http://extension.ucsd.edu/>; <http://dermatology.ucsd.edu/education/Pages/research-training.aspx>; <http://hivinsite.ucsf.edu/>; <http://lgbtseiorhomecare.com/>; <http://www.cdc.gov/>; <https://www.amrita.edu/research/CB.PR.11-12/1/html/1.html>;

As a result of research carried out in the world for skin HIV-associated diseases, has been received a number of results, including the following: it is

proved that the heavy flow of bacterial dermatitis is directly dependent on the degree of depression of CD4+ T cells in the blood (Hospital and Research Centre, Tumkur, Karnataka, India) ; a link between reduction of CD4 + lymphocyte levels in blood with clinical polymorphism of HIV infection and bacterial progressive immunodeficiency associated lesions, particularly in the context of HIV infection (University of Chicago, USA); found that at various clinical stages of HIV infection changes in the immune system - decrease of the level of CD4 + cells to 50-100 mcm/ml is a factor in the development of opportunistic infections of bacterial, fungal and viral nature (Federal Research and Methodological Center for HIV infection, Russia); due to the increase of the number of pyoderma with antibiotic-resistant strains of staphylococcus, enterococcus, streptococcus and klebsiellas, proved preferable prescription of antibacterial drug combinations for the treatment of these diseases in immunodeficiency (Juntendo University, BunKyo-Ku, Tokyo, Japan) ¹; the presence of opportunistic viral diseases and sexually transmitted infections in HIV-infected patients justifies sexual HIV transmission (Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology, Uzbekistan).

In the world, in the study of HIV-related disease in a number of priority areas of research are conducted, including the following: to study the clinical polymorphism of HIV-associated bacterial skin diseases, viral and fungal origin; determining their pathomorphism, clinical course in conditions of immunodeficiency, as well as on the background of specific ARV treatment; development of highly effective treatments for HIV opportunistic infections in immune deficiency conditions.

The degree of study of the problem: Ongoing research, studying the problems of the disease, characterized by a systemic approach to the tasks. Installed depressed CD4 helper cells in the progression of the disease, which resulted in the development of HIV-associated diseases mucocutaneous lesions of various nature constitute 70-100%. Furthermore, the role of cytokines, and particularly interferon, and immune systems in the related viral infections in HIV infected patients (Michelim L.).

At the same time researchs of Bär A, Hantschke D. et al, Budavari JM, Grayson W. shown that HIV-positive people often are marked follicular staphylococcal piodermity. Clinical manifestations range from common folliculitis, boils, impetigo to ecthyma, abscesses, cellulitis, pyomyoziths up to toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome), developing on the background of septicemia (Manfredi R. et al, Donnerer, J. Et al., Gomides MD , et al). An increase in the number of antibiotic-resistant strains of staphylococcus, enterococcus, clebsiella,

<https://www.amrita.edu/school/biotechnology>; <http://umanitoba.ca>
http://www.mathnet.ru/php/organisation.phtml?option_lang=rus&orgid=4270&togo=orgs_det

¹[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed&Cmd=Search&Term="Kaur \(India\); medline; pubmed; javascript:Al"get\(this,"jour",MMWR Recomm Rep.\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed&Cmd=Search&Term=)

streptococcus (Babini G.S., Livermore D.M.), which makes the need in a new combination therapies¹. Studied the activity of the immune system during viral (Nabiyev T.A.), fungal skin diseases (Mavlyanova S.Z., Abidova Z.M.), infections, sexually transmitted infections (Sabirov U.Y.), including syphilis (Vaisov A.S., Shaikh G.Y.). However, in HIV-infected patients, especially clinics, pathogenesis and therapy of bacterial dermatoses STAF-streptococcal nature are not well understood. These and similar studies are scientific and methodological basis of the dissertation research.

In scientific studies on the topic, there is no consensus on the course of pyoderma in terms of HIV infection and their mutual influence. Are not fully understood pathogenic mechanisms and effective methods of treatment of pyoderma and also studied the pathogenesis of purulent skin diseases in immunodeficiency.

In the research of scientists of the republic as Daminov T.O., Zalyalieva M.V., Sizyakina L.P., Arifov S.S., Atabekov N.S., and others, to explore the epidemiology of HIV infection and the pathogenesis of some opportunistic infections occurring along with it and analyzed methods of treatment, revealed their essence and capabilities².

Based on the foregoing, it can be stated that although at present the problem of HIV and related opportunistic diseases are sufficiently covered in the scientific literature, however, it should be noted that the problem of pathogenic mechanisms, methods of effective treatment of opportunistic bacterial skin diseases with HIV infection is not chosen as a topic of scientific research.

Connection of the theme of dissertation with the scientific- research works of higher educational institution, which is the dissertation conducted.

The thesis work is done in accordance with the plan of research works of the Tashkent Medical Academy on the topic: "Modern features of pathogenesis, the clinical course of dermatoses and sexually transmitted infections into account

¹ Michelin L., Atti J.L., Panarotto D., Lovatto L., Boniatti M.M. Dermatological disease among HIV-infected with CD4- lymphocyte count/ Rev Saude Publica. 2004 Dec; 38(6):758-63, Epub 2004 Dec 10.; Bär A, Hantschke D, Mirmohammadsadegh A, Hengge UR. Spectrum of bacterial isolates in HIV-positive patients with skin and soft tissue infections: emergence of methicillin-resistant Staphylococci. // AIDS. 2003 May 23; 17(8):1253-6.; Budavari JM, Grayson W. Papular follicular eruptions in human immunodeficiency virus-positive patients in South Africa. // Int J Dermatol. 2007 Jul; 46(7):706-10.; Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Epidemiology and microbiology of cellulitis and bacterial soft tissue infection during HIV disease: a 10-year survey. // J Cutan Pathol. 2002 Mar; 29(3):168-72.; Donnerer J., Kronawetter M., Kapper A. Therapeutical drug monitoring — a tool towards optimized treatment of HIV 1 infection // Laboratoriumsmedizin. - 2002. - Vol. 26. - N 3-4. - P. 217.; Gomides MD, Berbert AL, Mantese SA, Rocha A, Ferreira MS, Borges AS. Skin diseases in patients with AIDS: study in 55 cases in Uberlândia, MG, Brazil. Rev Assoc Med Bras. 2002 Jan-Mar; 48(1):36-41.; Babini G.S., Livermore D.M. Antimicrobial resistance among Klebsiella spp. Collected from intensive units in Southern and Western Europe in 1997-98 // J. Antimicrob. Chemother. 2000, 45: 183-189.

² Набиев Т.А. Извекова О.В. Изучение уровня сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G у ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими проявлениями герпесвирусных инфекций // новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Т. 2006, 4, 22-26.; Мавлянова Ш.З., Эшбоев Э.Х., Баймурзаев Н.И. Терининг айрим сурункали касалликлариди St. aureusнинг колонизация ҳолатига даво муолажалари динамикасига баҳо бериш // дерматовенерология и эстетическая медицина, 4/2010(8), с 36-39.; Абидова З.М., Извекова О.В., Набиев А.А. Новые подходы к профилактике ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков. // Акт. Вопросы дерматовен. Сб. тр. научно-практ. конф., Т. 2001, Сабилов У.Ю. Распространенность, структура кожно-слизистых поражений и ИППП, патогенез урогенитального хламидиоза у ВИЧ-инфицированных пациентов / Автореф. дисс. ... д.м.н., Т. 2008.; Вайсов А.Ш., Шайхиев Г.Ю. и др. Медико-социальная характеристика больных ИППП в эпидемиологическом очаге. // Новости дерматовенерологии и репродукт. здоровья, Т. 2008, 4, 77-78.

² Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К. Руководство для педагогов по программе ВИЧ-инфекции у детей. Т. 2014, с. 29.10.;

environmental factors. Improving early diagnosis and the development of modern methods of treatment »№ state registration 01.11001.58

The aim of the research was to develop a set of therapeutic measures in HIV - infected patients with bacterial skin lesions (pyoderma). **The tasks of the research:**

determine the structure of skin diseases, types, and pyoderma clinical signs of HIV-infected patients; to conduct a comparative analysis of the skin microbiocenosis HIV-negative and HIV-positive patients with pyoderma;

determine the sensitivity of pyoderma pathogens to antibiotics in patients with HIV infection;

assess the degree of impairment of the immune-cytokine status in HIV infected patients with pyoderma;

evaluate the effectiveness of integrated treatment of pyoderma in HIV infected patients, taking into account the clinical and microbiological and immunological parameters;

on the basis of the results to develop a set of measures for the prevention and treatment of bacterial skin infections in patients with HIV / AIDS. **The object of the research** 124 HIV-infected patients with concomitant pyoderma treated in the inpatient department of the Research Institute of Virology. **The subject of the research:** for microbiological tests used exudate pustules on the skin using the blood serum of patients for immunological studies. **The methods of research** in the research process They were applied conventional clinical, microbiological, immunological, and statistical methods. **Scientific novelty of the research** is as follows:

for the first time proved that at the skin of HIV-infected patients etiological factor of pyoderma are, along with pathogenic bacteria, opportunistic and saprophytic bacteria;

found that when HIV quantitative and qualitative changes in the skin microbiocenosis correlate with the severity of clinical manifestations of HIV, and particularly pronounced in deep pyoderma forms;

shown that the primary and secondary pyoderma associated with HIV infection, along with a marked decrease in functional activity of regulatory T-cells: CD4, CD8, CD16, there is an imbalance of lymphocyte activation markers expressing receptors CD25, CD38, CD95, which is accompanied by disimmunoglobulinemia and polyclonal activation of B-lymphocytes;

proved that the characteristics of spontaneous cytokine production in pyoderma in HIV-infected patients, lead to a disproportion of pro- and anti inflammatory cytokines increase (2.2, -5.4 times, depending on the stage of HIV

infection), serum levels of pro-inflammatory IL-1, IL-8, IL-18, and a decrease (by 2.5 times in the 2nd stage of HIV infection) production of anti-inflammatory cytokine IL-10 is an important factor contributing to the exacerbation of the disease and its transition to the serious stage.

Practical the result of the research consist of the following: It revealed a high degree of bacterial skin lesions in HIV-infected patients (and more in II-III-clinical stages than in IV- clinical stage of HIV infection);

64

The high frequency of deep follicular and non-follicular pyoderma in patients with HIV infection, the prevalence of patients with HIV-negative pyoderma;

for the purpose of early diagnosis of HIV in all patients with bacterial lesions of the skin, tolerant to treatment and widespread and deep clinical forms it is recommended to carry out a study on HIV-infection;

determine the prevalence of bacterial lesions in HIV-infected patients according to clinical stages;

It showed that HIV-positive patients with pyoderma advisable to use as a differential diagnostic criteria of clinical and laboratory, microbiological and immunological parameters corresponding to the clinical stage of HIV;

It suggested the use of indicators of the cytokine (IL-1, IL-8, IL-18, IL-10) status to determine the prognosis of the clinical course of pyoderma in patients with HIV infection;

presented complex pathogenetic therapy and tactics of HIV-infected patients with pyoderma, which includes Viferon rectal suppositories, ointments and antiseptic solutions with chlorhexidine in the composition and antibiotics cephalosporins, can prevent progression of the disease and improve quality of life for patients;

therapy and prevention of pustular skin lesions in patients with HIV-positive infection must comply etiopathogenetic developed method of treatment, allowing not only to reduce the duration of therapy, but also to prevent the spread of HIV infection, restoring the integrity of the skin.

The reliability of the research results is confirmed on the basis of objective clinical, microbiological, immunological, statistical research methods.

Theoretical and practical significance of the research results. The scientific significance of the research results is determined by the results obtained, revealing etiopathogenetical mechanisms, the degree of influence of bacterial lesions in the course of HIV infection, as well as to obtain data about the features microbiocenosis skin, production of pro- and anti-inflammatory cytokines and their pathogenetic role in the clinical course and prognosis of the disease in HIV-infected patients with pyoderma, receiving first data of their immunological and microbial resistance, expanding scientific understanding of pathomorphism microbial associations.

The practical significance of the work lies in the improvement of therapies,

reducing prodorlozhitelnosti disease and reduce the recurrence of bacterial lesions in HIV-positive patients; as a result of the therapy restored the integrity of the skin and mucous membranes, which leads to a reduction in the risk of HIV infection.

Implementation of research results.

These scientific development on the modern approach to the choice of tactics of treatment of pyoderma in HIV-infected patients are introduced to the practical healthcare, including the activities of the Republican clinical dermatological and venereal hospital, the Tashkent City D&V dispensary, the Tashkent Regional D&V dispensary (References of the Ministry of Health №8n-d / 44 of 27 July 2015 and №8n-c / 49 of 11 March 2016). The introduction of this

65

technique facilitated normalization of the skin microbiocenosis, cellular immunity, cytokine status, as well as being reduced the time of stay of patients in the inpatient unit 4, 5 days.

Testing results of the research results.

Results of the study were presented at: the scientific and practical conference "Actual problems of dermatology and reproductive health", dedicated to the year "Harmonious developed generation" and the 90th anniversary of the department of dermatology (Tashkent, 2010); Republican scientific-practical conference "Modern problems of dermatology and cosmetology" (Tashkent, 2011); 6 Congress of dermatologists and cosmetologists of Uzbekistan (Tashkent, 2012); and international congresses - EADV-18 Congress, (Berlin, 2009); EADV-19 Congress, (Gothenburg, 2010), in a scientific seminar at the Science 16.07.2013.Tib.18.01 Council, at the Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent, 2015).

Publication of the research results on the topic of the thesis published 25 works: 15 journal articles, including 3 foreign publications, 10 abstracts, textbook and guidelines.

Structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusions, bibliography and appendices. The volume of the dissertation composes 198 pages.

THE MAIN CONTENT OF THE DISSERTATION

In the introduction the urgency of the thesis, formulated the goal and objectives of the research, given the novelty of the scientific and scientific and practical significance of the results.

In the first chapter of the dissertation "**Modern concepts of bacterial lesions in HIV / AIDS patients,**" provides an overview of the literature. Analyzed current data on the epidemiology and immunology of HIV infection, etiology, clinical features and comorbidities in patients with HIV / AIDS, as well as the clinical manifestations and course of bacterial skin lesions in patients with HIV infection, and the general principles of treatment.

In the second chapter of dissertation "**Materials and Methods**" describes materials, methods of investigation and treatment.

Materials and methods. Clinical and laboratory studies were conducted in 956 patients with HIV infection at the age of 14 to 60 years who received inpatient treatment at the Institute of Virology of the Ministry of Health of Uzbekistan in 2006-2012gg. Thematic clinical, microbiological and immunological research and treatment was performed 124th HIV-infected patients with pyoderma (main group)

and 70 patients with pyoderma without HIV infection (control group). The control group consisted of 20 healthy subjects of comparable age.

All patients received clinical research, including general and biochemical blood tests, urine tests, ultrasound of internal organs, counseling therapist, neurologist. Screening for STDs include microscopic studies and cultures of urogenital secretions on gonococci, trichomonas, yeast; RAC with cardiolipin and treponemal antigens RIT reaction RIF. The diagnosis of HIV infection was set in the Republican AIDS Center. Immunological studies were performed in the laboratory of the Institute of Immunology immunocytokines Uzbek Academy of Sciences.

The phenotype of immune cells was determined using monoclonal antibodies produced by "sorbent" Institute of Immunology, by indirect rosette with stabilized red blood cells. IgA content, -M, -G serum were determined by radial immunodiffusion Manhcini (1965) using monospecific sera NIIEM manufacturing them. Gamalei Russian Academy of Medical Sciences. The content of interleukin (IL), was determined by solid-phase "sandwich" - version of ELISA using production test systems Vector-Best (Novosibirsk, Russia). Studies of the skin microflora conducted in the bacteriological laboratory at the Department of Microbiology, Virology and Immunology TMA by plating the contents of pustules on solid nutrient media for Golda method. To select an aerobic, anaerobic and facultative anaerobic microorganisms used Endo medium, 5% blood agar, milk and salt agar Saburo. We count the number of colonies to the conversion of 1 mL of sample (CFU / mL). Micro-organisms identified in accordance with the "determinant bacteria Burgi" (1997). For Enterobacteriaceae used tests citrate phenylalaninidesaminase, glucose, maltose, urea, hydrogen sulfide and indole; for Staphylococcus aureus - a lecithinase, plasmocoagulase for enterococcus - with mannitol, sorbitol, etc., for streptococcus -. tests negative catalase, the nature of

67

hemolysis on blood agar, cell morphology in the Gram-stained smear and growth on solid and liquid media . Enterobacteriaceae and non-fermentative Gram negative bacteria are differentiated (Ngobe) for oxidase test and a test of oxidation and fermentation of glucose. Determined saccharolytic ability of non-fermenting bacteria in the environment Hugh Leyfson's with various carbohydrates (Pokrovsky VI, HI Iskhakov, 1985). Yeast fungi were determined by growth on medium character Sabouraud cell morphology and the presence of pseudomycelium yarns in Gram-stained preparations. Sensitivity to antibiotics selected flora was investigated by two-fold serial dilutions in solid medium using standard discs [A.S.Labinskaya 1978] impregnated with antibiotics (semisynthetic penicillins, aminoglycosides, macrolides, fluoroquinolones, cephalosporins).

Statistical processing of results was carried out under the program, developed in EXCEL package, method of variation statistics with calculation of arithmetic values (M), their standard error (m), confidence intervals (σ), and significant differences in the Student t-test.

In the third chapter of the dissertation "**Clinical characteristics of HIV infected patients**" is the structure of mucocutaneous lesions and opportunistic diseases in HIV-infected patients. Among the 956 patients predominated face young and middle-aged (20-40 years), which corresponds to the demographic features of HIV infection, 13% were children under 14 years, 11% - teenagers. 55% of all patients were male, 45% - women. The majority of patients - 566 (59.2%) belonged to the marginalized groups, among them 430 (44.97%) did not have a permanent job, 136 (14.22%) persons were serving sentences in prisons, 178 (18.6%) patients previously had used psychotropic drugs, 390 patients had a permanent job from which 79 (8.26%) employees, 95 (9.93%), housewives, 174 (18.2%) workers, 32 (3.35%) farmers. Rural residents were 54 (5.6%), city residents- 902 (94.35%). 127 were married, divorced it was - 35, 22 widows, others - single (unmarried). The sexual infection set in 434 patients, injection - at 117, is not set - at 405 patients. Disease duration ranged from 1 to 15 years. 135 patients received repeated hospital treatment.

The first clinical stage of HIV infection was established in 20 (2.09%) patients, and the second - at 227 (23,7%), the third - from 566 (59.2%), the fourth - in 143 (14.96%) patients. The clinical symptoms of HIV infection were varied: a weight loss of more than 10% was observed in 628 (46.8%), up to 10% - 135 (10%), cachexia - 130 (9.7%), diarrhea of unknown etiology - at 458 (47.9%), anemia - in 460 (48.11%), persistent, relapsing fever - at 518 (54,2%), lymphadenopathy - at 282 (29,5%), the majority - somatic pathology (figure 1) .

Mucocutaneous lesions in patients with HIV / AIDS were reported in 688 (71.97%) patients, including Kaposi's sarcoma - in 23 patients with hairy leukoplakia - in 6 lymphoma of the skin - in 1.

Viral skin diseases were detected in 88 (9.2%) patients: simple herpes in 32 patients, herpes zoster - in 33 patients, molluscum contagiosum, in 18 patients, condilome- peaked at 5. 302 (31.6%) patients had fungal infections of the skin and mucous membranes, often - candidiasis: oral (in 86 patients), oropharyngeal candidiasis (52 patients), generalized candidiasis (12 patients), urogenital

candidiasis (34 patients). Athlete's foot, the major folds and smooth skin were - in 71 patients, onychomycosis - at 23, pityriasis versicolor and erythrasma - 44.

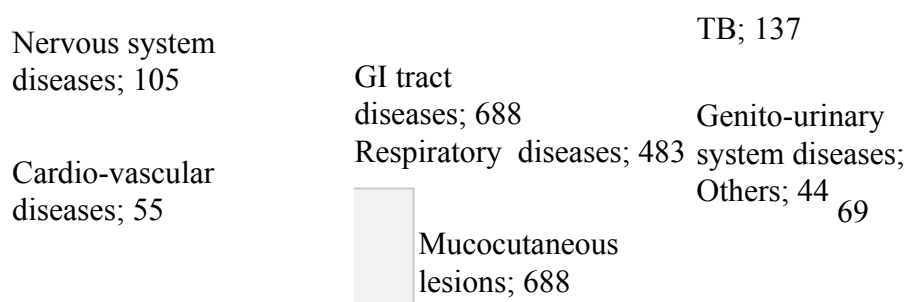
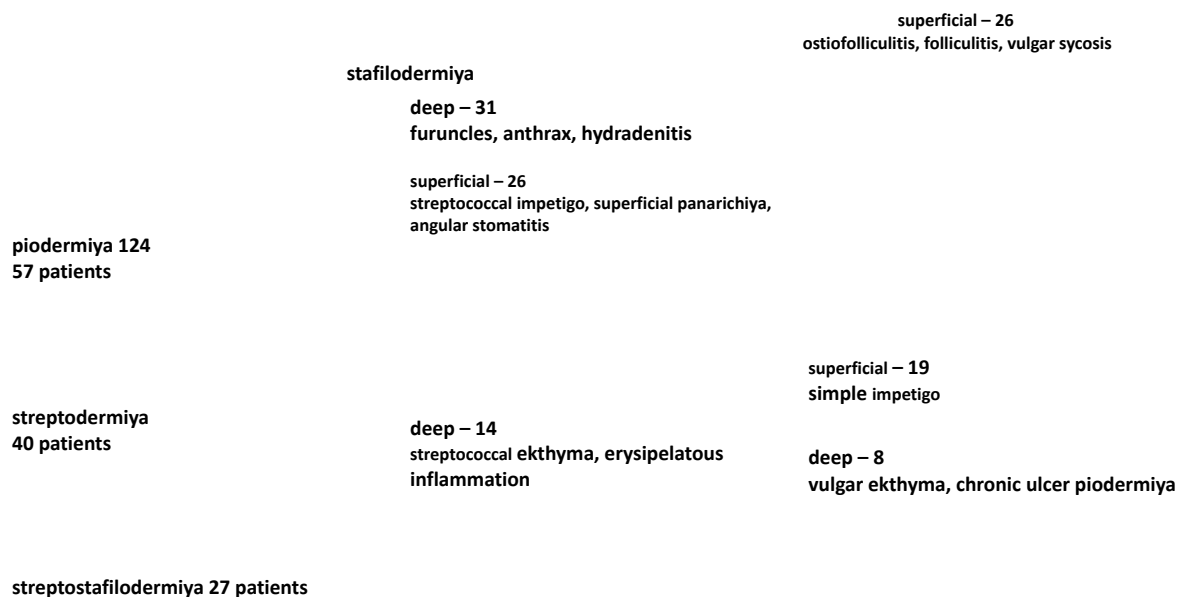


Figure 1. Structure and frequency of comorbidities in patients with HIV infection

Chronic recurrent and allergic dermatoses observed in 110 (11.5%) patients, among them-toxicoderma (26 patients), seborrheic dermatitis (30 patients), allergic dermatitis (21bolnogo), atopic dermatitis (11 patients), at least - lichen planus (4 patients), psoriasis (5 patients), scrapie children and adults (8 patients), leg sores (4 patients). Parasitic skin diseases (scabies, leishmaniasis) were diagnosed in 24 patients. Syphilis was in 5 patients.

Pustular breaks the skin occurred in 124 patients (12.9%) and exhibits different in size, superficial and deep follicular and non-follicular pustular elements, which corresponds to nosological variety of diseases. In most cases of pyoderma been slow chronically-recurrent nature. Primary pyoderma (PP) were diagnosed in 63 patients. In other cases (61 patients) were observed secondary pyodermies (CAP), complicating pruritic dermatoses (atopic dermatitis, scabies, lichen planus, leg sores). Pyoderma in HIV-infected patients were characterized by multiple eruptions of large size, diverse localization, protracted and severe inflammatory reaction. Pyoderma observed in patients with II-IV clinical stages of HIV infection, diseases related to the background of the internal organs, cachexia, tuberculosis, diseases of the gastrointestinal tract.

Figure 2. Structure of pustular disease in patients with HIV infection



69

In the fourth chapter of the dissertation "**Features microecology skin in patients with HIV-positive and HIV-negative status,**" study the microbial landscape of the skin and its changes in patients with pyoderma during their course and on the background of HIV infection. The results were compared to healthy individuals and patients with pyoderma without HIV infection. Of the affected skin outbreaks were isolated and identified 311 strains of bacteria.

Table 1.
The species range of pathogens pyoderma in HIV - negative and HIV positive patients

HIV-negative HIV-positive						
	Name	primary pyoderma	Secondary pyoderma	primary surface	primary deep	Secondary pyoderma
1	Staphylococcus aureus	17 (42.5%)	15 (30.6%)	11 (25.5%)	12 (20.3%)	17 (14.9%)
2	Staphylococcus epidermidis	4 (10.0%)	10 (20.4%)	5 (11.6%)	7 (11.9%)	10 (8.8%)
3	Staphylococcus saprophyticus	-	-	2 (4.7%)	6 (10.2%)	9 (7.9%)
4	Streptococcus nonhaemolyticus	3 (7.5%)	5 (10.2%)	3 (6.9%)	8 (13.5%)	12 (10.5%)
5	Streptococcus haemolyticus	16 (40.0%)	12 (24.5%)	10 (23.3%)	10 (16.9%)	18 (15.8%)
	Diphtheroids	-	-	-	-	13 (11.4%)
	Escherichia coli	-	2 (4.1%)	4 (9.3%)	5 (8.6%)	8 (7.0%)
8	Klebsiella sp.	-	1 (2.0%)	2 (4.7%)	2 (3.4%)	5 (4.4%)
9	Proteus sp.	-	-	2 (4.7%)	1 (1.7%)	4 (3.5%)
10	Pseudomonas aeruginosa	-	4 (8.2%)	4 (9.3%)	8 (13.5%)	18 (15.8%)
Total isolates		40 (100%)	49 (100%)	43 (100%)	59 (100%)	114 (100%)

In HIV-negative patients with pyoderma often sown Staph aureus, Streptococcus haemolyticus, less Staph epidermidis (Table 1). In general, if the PP were sown only coccal flora (100%), while Bn coccal and gram negative flora. The species composition of pathogens in 124 HIV-infected patients with pyoderma marked significant quantitative and qualitative differences. Thus, when the primary superficial pyoderma (PPP) in 12 (27.9%) cases were sown transient gram negative bacteria, which was not observed in HIV-negative patients. When primary

prevailed *Staph. epidermidis* (58,8%), non-hemolytic *Streptococcus* sp (20,5%) and *Staph. saprophyticus* (11,7%). Quantitative indicators were 1183 ± 254 , 496 ± 111 and 325 ± 45 cfu 1 cm², respectively, exceeding *Staph. aureus* (5,9%, on average 143 ± 41 cfu 1 cm²) and *Streptococcus pyogenes* (2,9%, $125 \pm 0,00$ CFU 1 cm²). In a few cases have been isolated gram negative bacteria are facultative anaerobic species (*E. coli*) and obligate aerobes (*Pseudomonasa eruginosa*) (by 4.0%). TBC / 1 cm² of the skin healthy was 2055 ± 441 CFU.

In HIV-negative patients with SPT just been allocated 39 strains of microorganisms, including 23 strains belonged to obligate constant (58.9%, at a rate of 70.8%) microflora, and 16 strains (41.1%) to the non-permanent. With the reduction of the frequency of occurrence increased *Staph* constant obligate

71

microflora. *aureus* and *Streptococcus pyogenes* (up to 3.3-fold). Comparative study of quantitative and qualitative changes in the microflora conducted in 124 HIV-infected patients with pyoderma. When PPP expressed dysbiosis observed, with an increase in total microbial contamination of the skin and a tendency to an increase in pathogenic microflora (UPM). There were isolated 78 strains of microorganisms, of which 38 (48.7%) Gram positive cocci, 15 (19.2%) - gram-positive rods, 11 (14.2%) - fungal, 14 (17.9%) - gram-negative rods, i.e. amid falling Gram-positive cocci and rods, increasing aerobic and facultative UPM association. In this subgroup, the total bacterial count (TBC) was 17707 ± 5195 CFU 1 cm², which was significantly higher than in healthy and normal pyoderma ($P < 0,05$). Increased inoculation *Staph. aureus* to 38.5%, hemolytic streptococci - up 30.8% to 50.0% fungi, coliform bacteria and *Pseudomonas aeruginosa* - to 26.9%. Against this background, the incidence decreased *Staph. epidermidis* in 2.0 and non-hemolytic streptococcus in 1,5 times, but their number was significantly higher than the norm ($P < 0,05$). We have established differences in the level of pathogenic coccal microflora and no. Patients with SPT in patients with HIV infection, in contrast to the control group ($P < 0,01$) and healthy ($P < 0,001$) dominated the coliform and *Pseudomonas aeruginosa*. With the reduction of skin flora constant, statistically significantly increased the number of UPM, which creates conditions for the re-recurrent pyoderma.

Intensity of skin dysbiosis in patients with PPP is directly proportional to the severity and activity of HIV infection: TBC largest increase is observed in stage III HIV (24396 ± 867 KOE 1 cm²), which significantly exceeds the rate of significant figures (11.8 times, $P < 0,001$). In the II-clinical stage of HIV infection in the number of IFR increased *Staph. aureus* to 3732 ± 218 CFU 1 cm² ($P < 0,001$), and stage III - up to 8432 ± 1162 CFU 1 cm². With the increase in the activity of HIV increases the number of representatives of UPM (*Staph epidermidis*, *Candida* sp.): In stage III *Staph. epidermidis* was 13548 ± 347 CFU 1 cm², and *Candida* sp, -. 4293 ± 1011 cfu 1 cm², which was significantly higher than that in stage II and healthy ($P < 0,001$, $P < 0,05$).

With GWP associated with HIV infection in all it has been allocated 112

strains of microorganisms. Of these, 48 (42.9%) belonged to the gram-positive cocci, 22 (19.6%) strains -k gram positive rods, 16 (14.2%) strains - to mushrooms, 26 (23.2%) - to gram-negative bacilli. The species composition of coccal flora was allocated 28 strains of staphylococci (25%) and 20 strains of streptococci (17.8%). One of the most common types of aerobic flora were obligate-pathogenic *Staph. aureus* (40.5%) and *Str. pyogens* (32,4%), while the majority of the surveyed data microbes were found in the credits of 10^{-4} - 10^{-5} with an average value in the group ($4,21 \pm 0,06$ and $4,45 \pm 0,18$ 1 CFU cm² respectively). The average value of absolute values of *Staph. aureus* was 135 times higher, and *Str. pyogens* to 488 times higher than in healthy ($P < 0,001$), and significantly higher in the 80 and 214 times, respectively ($P < 0,001$) in comparison with the HIV-negative patients with HPD. Significantly increased proportion of TPC, in particular *Candida* sp (56 times), representatives of gram-fermenting bacteria (191 times) and *P. aeruginosa*

72

(up to 314 fold) compared with the normal group and the comparison ($P < 0,001$). *Staph. epidermidis* and non-haemolytic streptococci were recorded less frequently (24.3% and 21.6% respectively) compared with the control, but the quantitative content was high ($4,17 \pm 0,04$ 3.27 ± 0.19 and 1 CFU cm²).

The results suggest that in patients with stage III-GWP in HIV infections observed most significant increase in contamination TBC 1 cm² of the skin ($102,032 \pm 5701 \text{KOE} \pm 1 \text{ cm}^2$), 49.6 times higher than the norm ($P < 0,001$) and significantly higher than with stage II ($P < 0,001$).

With increasing TBC 1 cm² of the skin of patients with a GWP of II and III stages of HIV infection has decreased the incidence of *Staph. epidermidis* is 1.4 times that differ significantly from the parameters in stage IV. TBC 1 cm² of the skin compared with control increased 65 times, has sharply increased the proportion of streptococcal flora. Thus, quantitative indicators of pathogens (*Str. Pyogens*) in stage III HIV were 458 times higher, and in a step IV 728 times higher than the control. TBC in stage IV was 91003 ± 4376 CFU 1 cm² of the skin. IV patients in clinical stages of HIV, including Gram skin microflora number of representatives of the intestinal flora (*Escherichia*) was 3.7 times greater than in stage II and 1.3 times greater than for III stage of HIV - infection. The number of *P. aeruginosa* in patients with stage II was 3.1 times lower, and stage III in 10.5 times lower than in intestinal groups. In contrast, in step IV the number of HIV infection was *P. aeruginosa* were 3.3 times higher as compared with the groups of intestinal bacteria. TBC averaged 71088 ± 5733 CFU 1 cm² of the skin, which was significantly higher ($P < 0.001$) compared with the norm, and indicators in patients with II- III stages of HIV infection ($P < 0.001$).

In patients with secondary pyoderma (VP) in HIV just been allocated 163 strains of microorganisms. Of these, 48 (41.9%) belonged to the Gram-positive cocci, 19 (11.7%) - to the gram-positive rods, 36 (22.1%) strains of fungi -k, 41 (25.1%) - to Gram sticks. The incidence of skin microflora is significantly different from the CAP patients without HIV infection: on the background reduce the gram

positive cocci and rods, increasing aerobic and facultative skin UPM Association, in the first place - gram-negative rods (up 25.1%) and fungal flora (to 22.1%). These figures 5.9 and 5.2 times higher than in controls and in 2.0 and 1.6 times higher than in the normal course pyoderma (without HIV infection).

The species composition of the selected 67 strains of cocci in patients with CAP and HIV identified 43 strains of staphylococci (67.2%) and 24 strains of streptococci (32.8%). Much more often sown obligate- pathogenic Staph. aureus (32.7%) and Str. pyogens (31,1%), with the majority of the examined - in high titers of 10^{-4} - 10^{-5} on average - group 4.02 ± 0.13 and 3.34 ± 0.19 cfu 1 cm^2 , respectively. The average value of absolute values of Staph. aureus was 148 times and Str. Pyogens 121 times higher than in controls ($P < 0,001$), and significantly (at 19.4 and 14.6 times, respectively) than in HIV-negative patients with CAP ($P < 0,001$). Significantly increased the number of strains of opportunistic and invasive species, fermenting Gram bacteria E. coli (45,4), P. vulgaris (31,8%), Kl. pneumoniae (22,8%) in this group. It noted a sharp increase in the number of oxidase-positive Gram bacterium P. aeruginosa ($3,02 \pm 0,05$ Log CFU in 1 cm^2 ,

73

against $1,95 \pm 0,00$ Log CFU in 1 cm^2 in healthy, ($P < 0,001$). Significantly for with respect to the control of increasing the number of opportunistic pathogenic fungal flora - yeast (up 4.1 times) and molds (to 26,2%), ($P < 0,001$).

There were differences in the nature and depth of skin disorders in patients with dysbiosis VP depending on the clinical stage of HIV infection. In stage III HIV infection TBC 1 cm^2 of skin was equal to 42838 ± 1783 CFU 1 cm^2 , which was significantly higher than in healthy (in 21.0 times, $P < 0,001$) and in patients in stage II of HIV infection ($P < 0,001$). Similarly, the number of changed Staph. aureus and representatives intestinal groups in stage III HIV infection increased in these figures 229 and 127 times as compared with healthy and 10.1 and 7.7 times, compared to stage II, ($P < 0,001$).

A characteristic feature of the quantitative and qualitative composition of microflora of the skin when in the IV-VI stage of HIV infection is the disproportion between the coccus and Gram, and rod-fungal flora. Thus, 14 patients in this group with the entire surface of the skin has been allocated 43 strains of microorganisms. Of these, 15 strains belonged to the coccal (34.9%) microflora, and 15 strains (34.9%) to gram-negative rods, 11- to mushrooms (25.6%) and only 2 strains (4.6%) - to obligate gram-positive rods. With the reduction of obligate gram-positive bacteria increased incidence of representatives of the intestinal flora to 64.4%, and Pseudomonas aeruginosa to 42.8%, as well as Candida sp.: quantitative measures 1 cm^2 of the skin in the group amounted to 9380 ± 3186 CFU 1 cm^2 Skin (in 87.7 times higher than normal). In 37.5% of patients were molds in general, 78.6% of patients with fungal flora was found.

Thus, the depth of skin disorders microbiocenosis in CAP patients was associated with the activity of HIV infection: in II- III clinical stages of HIV infection was detected more frequently coccal flora, and in stage IV - bacteria of

the intestinal flora and fungi. The high incidence of TPC indicates a decline in skin barrier function, as a result of prolonged exposure to HIV on the immune system and the body's sensitization to the products of bacterial metabolism.

In the fifth chapter of the thesis **"Characterization of immunological parameters in pyoderma patients with HIV positive and HIV negative status,"** the results of studies of cellular and humoral immunity, the content activation lymphocyte markers, production of basic anti - and pro-inflammatory cytokines in peripheral blood conducted in 71 HIV-infected patients with pyoderma and 39 HIV-negative patients with pyoderma.

In HIV-negative patients with pyoderma in all groups was observed moderate lymphocytosis, absolute lymphocyte counts were significantly elevated (2157 ± 117.5 and 2265 ± 8.3 cells / mm vs. 2019 ± 51.0 cells / mm, respectively, $P < 0, 05$). The relative and absolute content of total CD3 + pool significantly decreased compared to controls ($48.1 \pm 0.7\%$, against $63.7 \pm 1.35\%$). Iran has been reduced, and averaged 1.6. The level of CD4 + decreased in both groups compared to the control over the relative and absolute parameters ($P < 0,05$) CD4. The relative and absolute content of CD8 +, and CD20 + lymphocytes decreased in all groups.

We studied parameters of immunity in HIV-infected patients (Table 2)

74

Table 2

Indicators of immunity and lymphocyte activation markers in the blood of HIV-infected patients with pyoderma

Indicators		The control group n = 21	HIV-infected patients with pyoderma	
			GWP (n = 34)	AIV (n = 37)
White blood cells Abs		6459 ± 161	$3790 \pm 115^{**}$	$3986 \pm 115^{**}$
Lymphocytes	in %	$33,7 \pm 0,66$	$24,3 \pm 0,64^{**}$	$25,4 \pm 0,60^{**}$
	Abs	2177 ± 65	$921 \pm 38^{**}$	$1013 \pm 34^{**}$
CD 3	in %	$59,3 \pm 1,1$	$42,3 \pm 1,05^{**}$	$47,6 \pm 1,12^{**} \bullet$
	Abs	1293 ± 47	$391 \pm 22^{**}$	$482 \pm 24^{**} \bullet$
CD 4	in %	32.3 ± 1.1	$18,1 \pm 0,74^{**}$	$21,2 \pm 0,83^{**} \bullet$
	Abs	704 ± 32	$174 \pm 14^{**}$	$215 \pm 14^{**} \bullet$
CD 8	in %	$16,4 \pm 0,7$	$22,2 \pm 0,76^{**}$	$20,4 \pm 0,75^{**}$
	Abs	358 ± 21	$204 \pm 11^{**}$	$207 \pm 8,1^{**}$
CD 4 / CD 8	in %	2.01 ± 0.09	$0,98 \pm 0,04^{**}$	$1,07 \pm 0,06^{**}$

CD 16	in %	11,5 ± 0,67	16,2 ± 0,58 **	19,9 ± 0,68 ** ••
	Abs	251 ± 19	148 ± 7,2 **	201 ± 8,4 ** ••
CD 25	in %	27,9 ± 1,23	16,2 ± 1,1 **	18,7 ± 0,91 **
	Abs	608 ± 28	149 ± 14,2 **	189 ± 15 **
CD 38	in %	23,1 ± 0,78	39,2 ± 1,42 **	34,9 ± 1,08 ** •
	Abs	500 ± 19	361 ± 11 **	353 ± 11 **
CD 95	in %	25,7 ± 0,94	34,2 ± 1,23 **	36,5 ± 1,14 **
	Abs	559 ± 25	315 ± 11 **	369 ± 12 ** ••
CD 20	in %	21,7 ± 0,56	26,2 ± 0,93 **	30,6 ± 0,99 ** •
	Abs	472 ± 21	241 ± 10,4 **	305 ± 12,07 ** ••

Note: The significant differences from the control. * - $P < 0.05$; ** - $P < 0.001$; and the first group of data (•• - $P < 0.001$; • - $P < 0.05$).

With GWP marked decrease in the total pool of T cells, reducing disparity and immunoregulatory subpopulations of T-lymphocytes CD4 +, CD8 +, decrease in B lymphocytes. CD3 + lymphocytes level was reduced by reducing the number of CD4 + lymphocytes, which is typical for patients with HIV. When VGP significant difference in performance were observed ($P > 0.05$), and the general tendency to change.

The ratio of CD 4 / CD 8 (IRI) decreased in both treatment groups compared to control ($2,01 \pm 0,09\%$, $P < 0.001$), but were not statistically different among themselves ($P > 0.05$). Iran noted the shift ratio below 1.0 which is characteristic of AIDS. The relative number of CD 16 increased in comparison with the control, but the absolute was reduced ($P < 0.001$). Such changes are typical for polymicrobial aggression. With GWP observed a deeper deficit of CD20 + lymphocyte content ($P < 0.001$). Patients on background pyoderma HIV infection, especially when GWP relative values and absolute marker CD25 + were below the control ($P < 0.001$),

75

indicating that the inhibition of the functional activity of T-helper cells. There was also a moderate increase in the relative content of CD38 + against the backdrop of a sharp decline in its absolute content ($P < 0.001$) (Table 2).

As one of the apoptotic marker for judging the degree of negative activation of immune cells, using the marker CD95-- Fas (CD95, APO-1) receptor expressed by activated mononuclear cell membranes. Patients on background GWP HIV relative amount of natural CD95 + cells increased 1.3-fold, while AIV - 1,4raza in comparison with the control ($P < 0.001$), whereas absolute amount decreased in

comparison with control ($P < 0.001$). Qualitative and quantitative disorders of lymphocytes expressing CD25 +, CD38 + and CD95 + receptors are a key and decisive factor in the progression of AIDS and severe course of pyoderma.

Investigated concentration IgA, IgM, IgG and secretory sIgA concentration in the serum of patients in the control group (HGP and VGP in HIV infection) (Table 3).

Table 3

The content of IgA, IgM, IgG and secretory sIgA in serum peripheral blood of patients with primary and secondary pyoderma background on HIV

Indicators control GWP VGP			
IgA, g / l	1.7 + 0.04	2.19 + 0.78 *	2.28 + 1.1 * ^
IgM, g / l	1.07 + 0.21	1.79 + 0.32 *	2.12 + 0.96 **
IgG, g / l	10.6 + 1.03	19.05 + 2.03 *	25.9 + 2.01 **
SIGG, mg%	38.5 + 4.32	35.5 + 2.6	31.5 + 3.2 * ^

Note - P * significantly to the control, P ^ - to the GWP Group

In patients with pyoderma associated with HIV infection indicate a significant increase in the main production of proinflammatory cytokines IL - 1 β , IL - 8, IL - 18 in peripheral blood.



Figure 4. Indicators of cytokines in the blood of HIV-infected patients with pyoderma

In both groups, the comparison was a significant increase in all the classes of immunoglobulins, indicating that the polyclonal activation of B-lymphocytes in HIV-infected patients. The level of sIgA in both groups significantly decreased compared with the norm, especially in VGP ($P < 0.001$). Increases the concentration of the chemokine IL-8 and IL-18 ($P < 0.001$), but not mentioned reduction of IL-10, anti-inflammatory cytokine.

Thus, when the GWP index was 3.9 times higher than in controls ($P < 0.001$). When the content of IL AIV - 1 β was 1.3 times higher than the GWP ($P < 0.05$) and

5.1 times above the control ($P < 0.001$). Along with this increase in the concentration indicated chemokines IL-8 and IL-18. ($P < 0.001$). However, no reduction of marked anti-inflammatory cytokine IL - 10 as in GWP as well as in AIV.

INSTALLATIONS progressive suppression of the immune response in all clinical stages, particularly in IV ($P < 0.001$) (Table 4).

Table 4

Indicators of immune status with pyoderma in HIV-infected patients with different stages of disease

Indicators Control n = 21		stage II	stage III		stage IV
		N = 11	N = 13		N = 13
White blood cells	Abs	6459 ± 161	$4473 \pm 162^{**}$	$3604 \pm 128^{**}$	$3396 \pm 117^{**} \bullet\bullet$
Lymphocytes	in %	$33,7 \pm 0,66$	$26,3 \pm 1,0^{**}$	$25,4 \pm 1,07^{**}$	$21,4 \pm 0,78^{**} \circ$
	Abs	2177 ± 65	$1177 \pm 65^{**}$	$915 \pm 41^{**}$	$729 \pm 25^{**} \bullet\bullet \circ$
CD 3	in %	$59,3 \pm 1,1$	$47,0 \pm 1,49^{**}$	$43,1 \pm 1,56^{**}$	$37,5 \pm 1,39^{**} \bullet\bullet$
	Abs	1293 ± 47	$553 \pm 28^{**}$	$394 \pm 24^{**} \bullet\bullet$	$274 \pm 15,0^{**} \bullet\bullet$
CD 4	in %	$32,3 \pm 1,1$	$23,0 \pm 0,88^{**} 1$		$13,8 \pm 0,46^{**} \bullet\bullet$
	Abs	704 ± 32	$269 \pm 24^{**}$	$165 \pm 10,6^{**} \bullet\bullet$	$101 \pm 4,2^{**} \bullet\bullet \circ$
CD 8	in %	$16,4 \pm 0,7$	$20,3 \pm 1,15^{*}$	$26,0 \pm 0,94^{**} \bullet\bullet$	$20,0 \pm 1,15^{*} \circ \circ$
	Abs	$359 \pm 21,2$	$239 \pm 19,7^{**}$	$238 \pm 14,2^{**}$	$145 \pm 9,8^{**} \bullet\bullet$
CD 4 / CD 8	in %	$2,01 \pm 0,09$		$0,76 \pm 0,05^{**} \bullet\bullet$	$0,77 \pm 0,05^{**} \bullet\bullet$
CD 16	in %	$11,5 \pm 0,67$		$19,1 \pm 0,63^{**} \bullet\bullet$	$15,9 \pm 0,71^{**} \bullet$
	Abs	251 ± 19	$155 \pm 15,2^{**}$	$174 \pm 9,77^{**}$	$116 \pm 5,6^{**} \bullet \circ$
CD 25	in %	$27,9 \pm 1,2$	$24,9 \pm 1,3$	$13,8 \pm 0,85^{**} \bullet\bullet$	$11,4 \pm 0,82^{**} \bullet\bullet$
	Abs	608 ± 28	$292 \pm 21^{**}$	$127 \pm 10,0^{**} \bullet\bullet$	$83 \pm 8,0^{**} \bullet\bullet \circ \circ$
CD 38	in %	$23,1 \pm 0,78$	$31,7 \pm 1,1^{**}$	$38,6 \pm 2,28^{**} \bullet$	$46,3 \pm 1,77^{**} \bullet\bullet$
	Abs	500 ± 19	$373 \pm 11^{**}$	$353 \pm 24^{**}$	$337 \pm 18^{**}$

CD 95	in %	25,7 ± 0,94	27.6 ± 1.4	32,6 ± 1,5 ** •	41,5 ± 1,3**••°
	Abs	559 ± 25	324 ± 25 **	297 ± 20 **	301 ± 13 **

Note: The significant differences from the control. * - P <0.05; ** - P <0.001 by the data of the first group •• - P <0,001; • - P <0,05 and from the data of the second group ° - P <0.05; °° - P <0.001

The growing shortage of CD4 + lymphocytes, increasing the relative amount of cytotoxic CD8 + lymphocytes leads to a steady decrease in the IRI from 1.19 in stage II to 0.77 in 4 stages (P <0,001). Absolute figures CD16 significantly decreased, beginning with stage II and stage IV were 2.5 times less than the norm (P <0,001). Progressive reduction of expression observed CD25, from stage II to IV of HIV infection as compared with controls (P <0,001), the relative increase in CD38 expression due to lower their absolute content that correlates with a decrease in the content of CD3-cells. Starting with the II stage of HIV infection increased the expression of CD95 receptors on lymphocytes, particularly in absolute values (P <0,001), most pronounced at stage IV of HIV infection (P <0,001).

77

A comparative analysis of humoral immunity and cytokine production at different stages of HIV infection c GWP and VGP (Table 5). With GWP SD20 + content decreased in all stages of the lowest absolute performance in stage IV. Against the background of the general Hyper IgA, IgM, IgG highest rates were observed in patients in stage IV of HIV infection. The level of sIgA in the II stage of HIV infection increased, however, III and especially IV stage of HIV infection, reduced (29,6 ± 0,94mg%).

Intensity hypercytokinemia also depends on the severity of persistent infection.

In the II and III stages of the level of cytokines IL - 1β, IL - 8, IL - 18 higher than the control (P <0,001; P <0,001; P <0,05), and IV - their kontsenratsii **Table 5**

Blood indicators of humoral immunity in patients with HPD in HIV infected patients, depending on the clinical stage of infection

Indicators	Control group	II stage	III stage	IV stage
CD 20 %	21,7 ± 0,56	22,3 ± 0,81	30,3 ± 1,15 ** ••	25.5±1.26* • °
CD 20 , abs	472 ± 21	264 ± 12,9**	277 ± 18,7 **	186 ** •• 7.6 ±
Ig M, g / l	1,07 ± 0,04	1,56±0.09 **	1,85 ± 0,07 ** •	1,93 ± 0,07**••
Ig G, g / l	10,6 ± 0,37	16,5 ± 0,88 **	19,1 ± 0,89 ** •	21,2 ± 1,02 ** •
Ig A, g / l	1,70 ± 0,06	2,02 ± 0,08 *	2.17 ± 0.09 **	2,37 ± 0,21 **
sIg A, mg%	38,5 ± 1,15	44,1 ± 1,88 *	34,1±1,40 ** •	29.6±0.94** ••

Note: The significant differences from the control. * - $P < 0.05$; ** - $P < 0.001$; and the first group of data (•• - $P < 0.001$; - $P < 0.05$) and the second group of data ° - $P < 0.05$; - $P < 0.001$

declined. Obviously, there is equilibrium between the bias CD4 helper cell populations towards Th2 cell paralysis by Th1 cells, indicating that the development of HIV infection IVstadii (Fig. 5).

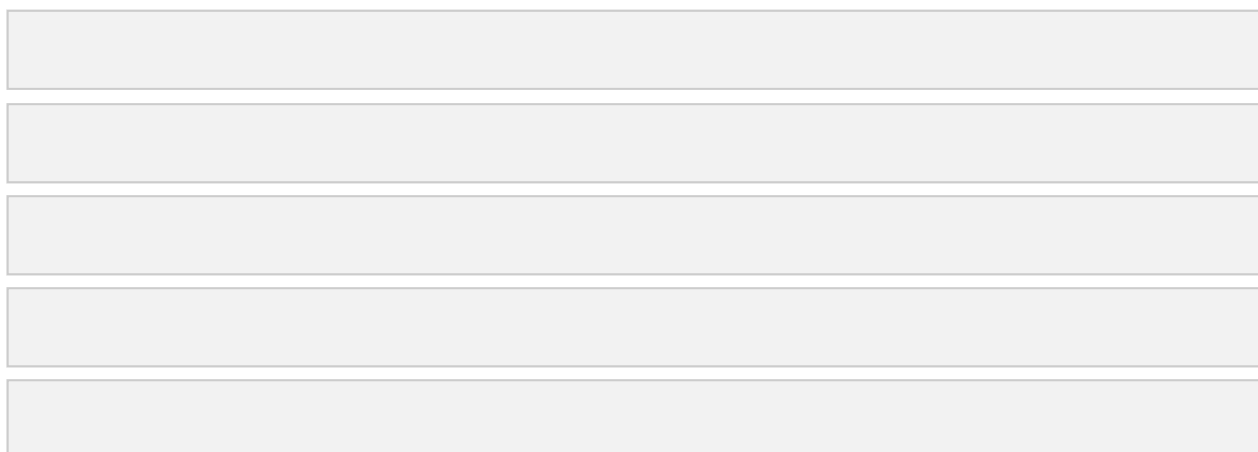


Fig. 5 Indicators blood cytokines in GWP in HIV-infected patients, depending on the clinical stage of HIV infection

IL -10 was below the level of control ($P < 0.001$) only at stage II of HIV, and III, and particularly in stage IV significantly increased ($P < 0.001$). At various stages in the HSV HIV change of humoral immunity and spontaneous cytokine production under study were similar to those of GWP (Table 6). Thus, when pyoderma associated with HIV infection The expressed

78

quantitative and functional disorders of cellular and humoral immunity, expression of activation antigens (CD8 +, CD38 +), including CD95 + cells, inducing **Table 6**

Indicators of humoral immunity and the production of cytokines in the blood at the VGP in HIV-infected patients in different clinical stages of HIV infection

Indicators	Control	II stage	III stage	IV stage
CD 20 %	21,7 ± 0,56	27,9 ± 1,56 **	33,6 ± 2,1 ** •	30,2 ± 1,35 **
CD 20, abs	472 ± 21	367 ± 28 **	312 ± 20 **	259 ± 11 •• ** °
Ig M, g / l	1,07 ± 0,04	1,81 ± 0,05 **	2,14 ± 0,05 ** ••	2,35 ± 0,17 ** ••
Ig G, g / l	10,6 ± 0,37	24,0 ± 2,53 **	28,8 ± 2,06 **	24,8 ± 0,73 **
Ig A, g / l	1,70 ± 0,06	2.15 ± 0.09 *	2,46 ± 0,21 **	2,22 ± 0,07 **

sIg A, mg%	38,5 ± 1,15	41,1 ± 1,35 *	33,2 ± 1,32 *	± 1.13 ** 28.3 ••
IL- 1β, pg / ml	10,1 ± 0,66	88,1 ± 7,19 **	52,2 ± 5,89 ** ••	± 1,14 ** 23.4 ••
IL - 8 pg / ml	18,8 ± 1,02	83,6 ± 12,6 **	19,9 ± 2,34 ••	14.9 ± 1,5 * ••
IL -18 pg / ml	77,6 ± 3,7	167,0 ± 11,4 **	79.04 ± 5,0 ••	± 5,33 ** 33.6 ••
IL -10 pg / ml	23,3 ± 0,86	9,7 ± 0,90 **	11,8 ± 1,44 **	± 2,0 ** 35.5 ••

Note: The significant differences from the control. * - P <0.05; ** - P <0.001; and the first group of data (•• - P <0,001; • - P <0,05) and the second group of data ° - - P <0.05; °° - P <0.001

apoptosis, and spontaneous cytokine production. The results allow to evaluate the factors that contribute to the progression of chronic course and pyoderma in HIV infected patients and to determine prognostic criteria.

IN the sixth chapter of the thesis **"Evaluation of the effectiveness of the complex pathogenetic therapy of pyoderma in HIV-infected patients"** presents the results of treatment, evaluated the effectiveness of treatment, taking into account the dynamics of clinical and laboratory parameters. Patients examined the sensitivity of pathogens pyoderma to the most used antibiotics.

Antibioticgramme of pathogens are characterized by significant intra- and inter-species variability. Most of the isolates indicated cross multiple drug resistance. More than half of strains of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* retain high sensitivity to cephalosporins 3rd generation (ceftriaxone), fluoroquinolones (levofloxacin, ofloxacin), macrolides (clarithromycin) from 54.2 to 85.2%. The highest frequency of resistant strains found among *S. epidermidis* cultures, of *Escherichia coli*, of *Klebsiella* sp., The *Proteus* sp., Of *Pseudomonas aeruginosa*. Cultures *S. aureus* were most resistant to aminoglycosides (gentamicin, kanamycin), and streptomycin, doxycycline. Among other microbial species of high sensitivity to all drugs of choice have been the single strains of *Streptococcus saprophyticus*, to streptomycin - sp only the *Proteus*. And *Escherichia coli*.

The efficacy of therapy was evaluated in 124 HIV-infected patients with pyoderma 2 comparison groups. All patients with HIV infection receiving antiretroviral therapy according to specific standards of treatment: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors nature - lamivudine (Epivir) and inhibitory protease-kolletra. In view of the gravity of the general condition of patients

(presence of chronic hepatitis, cholecystitis, pyelonephritis, etc.) and possible complications were chosen generation cephalosporins 3 - (ceftriaxone), fluorquinolone - levofloxacin (levoreks) and ofloxacin, macrolides - clarithromycin (meristat). Local treatment was carried out with antiseptic solutions and multicomponent antibacterial ointments. Traditional treatment received 61 patients

(group 1 control). In group 2 (basic), 64 patients received along with general a rectal suppository preparations "Viferon" -3 by 1500000 U, 2 times a day for 10 days, followed by 1 binding x2 times a day, three times a week for 2 months .

The clinical efficacy of combination therapy of pyoderma evaluated by the immediate and long-term results (the dynamics of the general condition and well being of patients, timing of the reversal of the inflammatory reaction and retrogression pustules, healing ulcers and erosions, resorption infiltrates). Take into account the average duration of treatment, duration of remission at 1 year, the number of relapses. During treatment, the therapy of complications were noted. Tolerability was satisfactory. The mean duration of hospital treatment in group 1 was 14.8 ± 2.0 days, a significant improvement of the skin process was noted at 13.1 ± 1.6 days of treatment, complete regression of pustules and scarring ulcers - 18.7 ± 2.3 days. In the combined treatment with "Viferon" patients with PP microbiological cure occurred in 85.8% of cases, the EP - in 86.7% of patients. The detection rate of pathogens decreased pyoderma: Staphylococcus aureus - 14 times, Escherichia coli -to 2.5, Ps. aeruginosa -to 3.0 times, other pathogens pyoderma were not determined. Reducing overall contamination up to 91% compared with the original data before the treatment, whereas in the conventional treatment of this figure was 54.7%. Reducing bacterial colonization in mixed infections mix-on average occurred in 3 and 4 times faster compared to traditional treatment.

After conventional treatment clinical cure was achieved in 46.4% of patients during treatment with interferon with - in 83.9% of patients. During one year of follow pyoderma combination therapy were observed in the control group recurrent relapses were observed in 19.4% of cases the progression of the process in 32.2%.

Immunological parameters examined during the treatment over time (immediately after treatment, and after 2 months). After conventional treatment in patients leukocytes and lymphocytes, including CD 4 and CD 8 - lymphocytes, as compared to baseline were not significantly changed ($P > 0.05$), maintained a deep deficit by cellular and humoral immunity and cytokine profile. After the combined treatment relative and absolute lymphocytes CD3 2 months after treatment increased by 1.2 and 1.8-fold compared with baseline ($P < 0.05$; $P < 0.001$).