

СОДЕРЖАНИЕ

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 1, 2012 г.

Обзоры

М.К.Мамедов

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В: мультивариантность естественной эволюции и исходов, как основа клинико-патогенетического полиморфизма хронического гепатита В.....3

Оригинальные статьи

А.Э.Дадашева

Инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С у иммунокомпрометированных лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования.....14

Р.С.Алиев, Ф.Ф.Агаев, Л.П.Алиева, А.Искендерова

Роль системы гемостаза в развитии и прогрессировании недостаточности кровообращения у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.....22

А.Ш.Туркменов

Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика острого вирусного гепатита "ни А, ни Е" и острого вирусного гепатита А в Кыргызской Республике.....26

Г.С.Суранбаева

Изучение эффективности противовирусной терапии (интераль, зеффикс) у больных хроническим вирусным гепатитом В.....30

Ф.М.Кулибеков

Иммунологические показатели организма овец при введении им живой аттенуированной вакцины против *M.agalactiae*.....35

С.М.Алескерова

Влияние комплексной терапии у детей с бронхиальной астмой на иммунный статус полости рта.....38

Ш.Н.Алиева, М.К.Мамедов

Патогенетические варианты течения субклинических инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у беременных женщин.....43

Х.Ф.Ахмедбейли, М.К.Мамедов, А.Э.Дадашева, С.М.Сафарова

Отдаленные результаты изолированного и сочетанного применения тимозина-альфа1 при лечении больных хроническим гепатитом.....46

История биомедицины

А.Э.Дадашева

Итоги изучения ВИЧ-инфекции и борьбы с ней в Азербайджане за 25 лет.....49

CONTENTS

"BIOMEDICINE" journal, No 1, 2012

Reviews

M.Mamedov

Chronic hepatitis B viral infection: natural evolution and outcomes multivariantness as a basis of clinical and pathogenetical polymorphism of chronic hepatitis B.....3

Original articles

A.Dadasheva

Infections caused with hepatitis B and C viruses at immunocompromised persons from groups with high risk of parenteral contamination.....14

R.Aliyev, F.Agayev, L.Aliyeva, A.Iskenderova

The role of hemostasis system in development and progressing of the insufficiency of the blood circulation in patients with fibro-cavernous tuberculosis.....22

A.Turkmenov

Comparative clinical epidemiological characteristic of acute viral hepatitis of "non A, non E" and acute viral hepatitis A in Kyrgyz Republic.....26

G.Suranbaeva

Investigation of antiviral therapy efficiency (interal, zefix) in patients with chronic viral hepatitis B30

F.Gulubayov

Immunological parameters of sheeps at using live attenuated vaccine against *M.agalactiae*.....35

S.Aleskerova

Influence of complex therapy on the immune status of oral cavity at children with bronchial asthma.....38

Sh.Aliyeva, M.Mamedov

Pathogenetical variants of the course of subclinic infections caused with hepatitis B and C viruses among pregnant women.....43

Kh.Akhmedbeiliy, M.Mamedov, A.Dadasheva, S.Safarova

Further results of isolated and combined application of thymosin-alpha1 for treatment of chronic hepatitis B patients.....46

History of biomedicine

A.Dadasheva

Results of studying and struggle with HIV-infection in Azerbaijan for 25 years.....49

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В: мультивариантность естественной эволюции и исходов, как основа клинико-патогенетического полиморфизма хронического гепатита В

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

Медико-социальное значение инфекции, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ), по-прежнему исключительно велико и, в первую очередь, в силу ее глобального распространения и экономического ущерба обществу от регистрируемых на всех континентах и обусловленных этой инфекцией острых и, особенно, хронических заболеваний печени и их отдаленных последствий, характеризующихся очень высокими показателями смертности - декомпенсированного цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярного рака печени (ГРП) [1].

Так, в официальных документах ВОЗ отмечается, что из числа когда-либо инфицированных ВГВ 2 млрд человек в настоящее время в мире проживает не менее 450 млн человек с хронической ВГВ-инфекцией. Учитывая, что в мире ежегодно ВГВ инфицируется около 50 млн человек, примерно у 4,5 млн инфекция приобретает хроническое течение, а около 0,6 млн умирает от гепатита В (ГВ) и его последствий, нетрудно подсчитать, что общее число инфицированных ВГВ в мире может ежегодно увеличиваться не менее, чем на 3 млн человек.

Соответственно, высокими по миру в целом остаются и показатели заболеваемости ЦП и ГРП. Лишь по оценкам ВОЗ за последние годы в мире от заболеваний, этиологически связанных с ВГВ-инфекцией, ежегодно умирало, в среднем, около 600 тысяч человек, причем если от острого ГВ погибает около 50 тыс, то от последствий хронического ГВ (ХГВ) - не менее 550 тыс человек [2].

Заметим, что в ряде регионов мира за последнее десятилетие отмечается относительное уменьшение доли случаев регистрации ГВ, формально связываемое с ужесточением контроля за мерами по обеспечению вирусологической безопасности переливаемой донорской крови и, главное, с расширением масштабов вакцинации против ГВ.

Однако это явление, отмечаемое лишь в неэндемичных по ГВ странах, обусловлено, в основном, увеличением числа регистрации гепатита С, тогда как в эндемичных странах (Китай, Индия и другие страны Юго-Восточной Азии), в которых сосредоточено более половины всех инфицированных лиц, эта тенденция не прослеживается. К примеру отметим, что за период 2004-2008 гг в упомянутых странах, не считая Китая, число смертей, связанных с ВГВ-инфекцией возросло более, чем на 40% [3]. Поэтому в реальности снижение интенсивности эпидемического процесса, обусловленного ВГВ, в мировом масштабе оказывается не столь существенным.

Важнейшей объективной предпосылкой к сохранению интенсивности циркуляции ВГВ на достаточно высоком уровне является то, что большинство лиц с хронической ВГВ-инфекцией живет в развивающихся и, прежде всего, в эндемичных по ГВ странах - эти лица на протяжении всей жизни продолжают оставаться долговременно "функционирующими" источниками инфекции.

В условиях высокой "концентрации" таких лиц в обществе и ограниченности ма-

териально-финансовых ресурсов, мобилизуемых для предотвращения распространения инфекции на первый план по значению выступают несколько факторов, препятствующих эффективной локализации эпидемического процесса.

Во-первых, в этих странах не всегда обеспечиваются должные объем, качество и соответственно эффективность мероприятий, направленных на ограничение масштабов распространения ВГВ-инфекции искусственными путями и, в том числе, предотвращение инфицирования ВГВ реципиентов донорской крови.

Во-вторых, в этих странах, отличающихся высокими темпами воспроизводства населения, рождалась наибольшая часть перинатально инфицированных в мире детей, у абсолютного большинства которых развивалась хроническая ВГВ-инфекция.

И, наконец, в-третьих, во многих из этих стран национальные программы поголовной вакцинации всех новорожденных против ГВ начали реализовываться с конца 90-х гг XX в, т.е. как минимум, на десятилетие позднее, чем в развитых странах Америки и Европы [4]. Однако вакцинация детей не повлияла на распространенность инфекции среди лиц, родившихся и инфицированных еще до начала реализации этих программ.

Учитывая, что риск развития ЦП и ГРП наиболее высок у лиц старше 40 лет, приходится признать, что рассчитывать на начало обусловленного вакцинацией снижения заболеваемости ЦП и ГРП (и, соответственно, смертности от этих заболеваний), можно лишь через 30 лет, т.е. к моменту, когда вакцинированные дети достигнут указанного возраста, т.е. не раньше 2030 г в развитых странах и не раньше 2040 г - в развивающихся странах, эндемичных по ГВ [5].

Из изложенного вытекает вывод о том, что на протяжении, по меньшей мере, еще 50 лет ВГВ-инфекция и обусловленные ею хронические заболевания и их последствия будут представлять, в первую очередь, в развивающихся странах, серьезную угрозу общественному здравоохранению, создающую немалые медицинские и социально-экономи-

ческие проблемы. В частности, на протяжении ближайших десятилетий до 25% лиц с хронической ВГВ-инфекцией могут преждевременно умереть от ЦП и ГРП [6, 7]. Результаты математического анализа показывают, что ВГВ-инфекция станет причиной преждевременной смерти 1,4 млн человек, родившихся в мире в 2000 г [8].

Приведенные выше выкладки не оставляют сомнений в том, что сегодня единственной возможностью снизить вероятность развития ЦП и ГРП у лиц с хронической ВГВ-инфекцией является обеспечение их эффективным этиотропным лечением, отказ от которого для части таких лиц будет фатальным.

В настоящее время для лечения больных ХГВ более или менее успешно используется около десятка разных противовирусных препаратов, что позволяет снизить частоту развития ЦП и риск возникновения ГРП и, в итоге, повысить показатели выживаемости у 20-30% пациентов, нуждающихся в таком лечении [6].

Вместе с тем, хотя опыт противовирусной терапии (ПВТ) таких больных уже насчитывает более 30 лет, создание единой теоретической концепции такого лечения еще не завершено, а работа в этом направлении находится на этапе, когда лишь приняты разработанные профильными международными организациями временные документы, отражающие компромисс различных точек зрения на подходы к оптимизации ПВТ пациентов с хронической ВГВ-инфекцией [9, 10, 11]. Именно эти, условно именуемые "консенсусными", документы и ныне используются в качестве своеобразных руководств по ведению и этиотропному лечению больных ХГВ.

В этой связи, надо отметить, что трудности создания унифицированной клинко-патогенетической доктрины ХГВ и разработки на ее основе единой стратегии ПВТ больных ХГВ связаны, в основном, с выраженной клинко-патогенетической гетерогенностью группы пациентов с диагнозом ХГВ.

Исключительно важное клиническое значение последнего обстоятельства, как фактора, препятствующего выработке единой

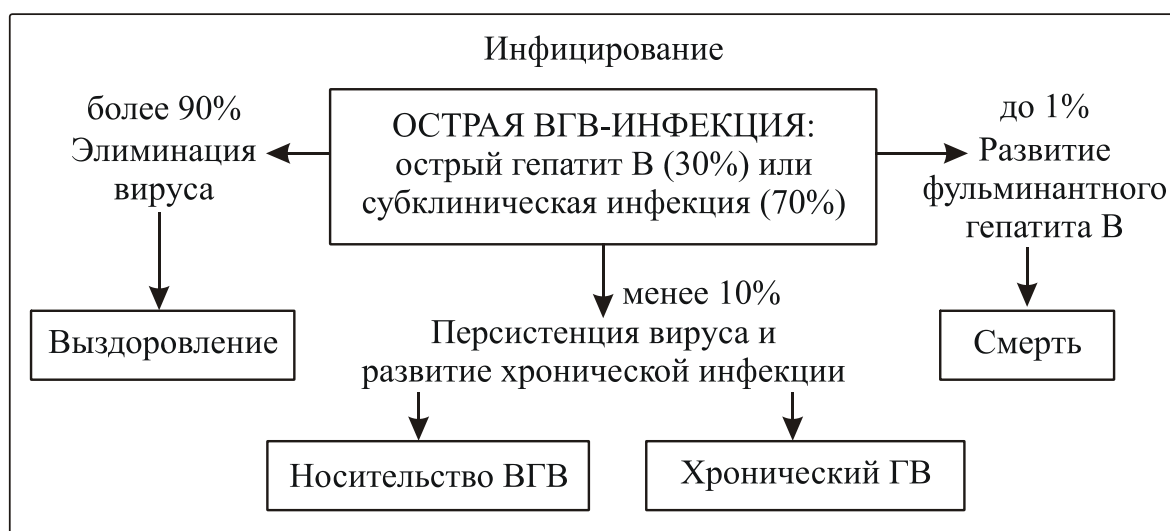


Рис. 1. Естественная эволюция острой ВГВ-инфекции

стратегии лечения больных ХГВ, побудило нас кратко рассмотреть те особенности мультивариантности естественного течения и исходов хронической ВГВ-инфекции, которые предопределяя клиничко-патогенетическую гетерогенность пациентов с ХГВ, препятствуют формированию единой стратегии и стандартизированной тактики ПВТ больных ХГВ, а также охарактеризовать факты и теоретические доводы, демонстрирующие обоснованность применения для лечения этих больных нескольких различных стратегий ПВТ.

Начнем с того, что инфицирование ВГВ ведет к развитию острой инфекции, которая лишь в относительно небольшой части случаев находит внешнее оформление в форме острого ГВ, а чаще всего протекает в стертых или субклинических формах и потому не диагностируется. При этом естественная эволюция острой ВГВ-инфекции полностью укладывается в схему, представленную на рисунке 1.

В рисунке приведены цифровые показатели, отражающие частоту регистрации вариантов развития острой ВГВ-инфекции лиц, инфицированных во взрослом возрасте. При перинатальном инфицировании новорожденных детей величина этих показателей принципиально отличается от таковых у взрослых: в этих случаях острая инфекция

практически всегда протекает в субклинических формах и в 90% случаев трансформируется в хроническую ВГВ-инфекцию. В дальнейшем частота хронизации снижается и лишь при инфицировании детей старше 3 лет приближается к таковой у взрослых, т.е. приближается к 10% [12].

Очевидно, что с точки зрения ПВТ интерес представляют лишь те исходы острой инфекции, в основе которых лежит персистенция ВГВ - такая терапия в принципе могла бы предотвратить трансформацию острой инфекции в хроническую. При этом, если этиотропное лечение инфицированных новорожденных детей пока не считается перспективным, то вопрос о проведении ПВТ больным острым ГВ все еще остается предметом дискуссий.

Большинство исследователей проведение ПВТ больным острым ГВ не считают целесообразным, поскольку абсолютное большинство пациентов спонтанно выздоравливает. Вместе с тем, высказана и альтернативная, получившая клиническое обоснование, точка зрения, согласно которой применение ПВТ в форме короткого курса введения препаратов альфа-интерферона (ИФН) или тимозина-альфа1 способно ощутимо снизить частоту хронизации острого ГВ и, в первую очередь, у больных легкими, средне-тяжелыми, а также затяжными (продолжающимися более 3

месяцев) формами заболевания, у которых вероятность такой трансформации наиболее высока [13, 14].

Переходя к основной части нашего сообщения, уместно напомнить, что "сывороточный гепатит", который в 1947 г был назван ГВ, считался острым инфекционным заболеванием. Только к концу 60-х гг XX в, благодаря внедрению в клиническую практику доступного лабораторного метода выявления HBsAg, было установлено, что лежащая в основе ГВ инфекция способна приобретать хроническое течение, характеризующееся перманентной (продолжающейся более 6 месяцев) вирусемией в форме постоянного присутствия в крови HBsAg.

Оказалось, что такая инфекция может не только сопровождаться развитием комплекса клиничко-биохимических признаков гепатита, но и неопределенно долго протекать субклинически - эти варианты течения инфекции стали именоваться "ХГВ" и "здоровым" носительством ВГВ, соответственно [15].

В 1968 г была принята 1-я международная классификация хронического гепатита, разработанная Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) - в ней выделялись два клиничко-морфологических варианта ХГВ: "хронический персистирующий гепатит" (ХПГ), как медленно прогрессирующий ХГВ с относительно доброкачественным течением и "хронический агрессивный (активный) гепатит" (ХАГ) - быстро прогрессирующий ХГВ, достаточно быстро завершающийся формированием ЦП [16].

Однако вскоре было установлено, что спектр клинических проявлений хронической ВГВ-инфекции значительно шире, нежели предполагалось прежде и провести четкую грань между ХПГ и ХАГ на основе этой классификации не удавалось. Поэтому в 1994 г ее сменила новая, принятая в г.Лос-Анджелесе классификация гепатитов, базирующаяся, в основном, на этиологических и гистологических критериях и допускавшая существование ряда промежуточных клиничко-морфологических вариантов ХГВ, отличавшихся лишь большей или морфо-биохимической активностью. Однако в реальности

категории "ХПГ" и "ХАГ" остались в употреблении в клинической практике.

Во второй половине 70-х гг XX в были получены подтверждения обоснованности разработанной в 1974-1975 гг А.Hirshman и В.М.Ждановым концепции о способности ВГВ интегрировать свой геном с геномом инфицированной клетки. Это позволило идентифицировать один из важных механизмов длительной персистенции ВГВ, лежащий в основе хронизации ВГВ-инфекции и патогенезе ХГВ, в частности [17].

В этот же период, в исследованиях F.Chisari, L.Barker, L.Bianchi и других ученых было доказано, что ВГВ лишен прямых цитопатогенных свойств, а повреждение гепатоцитов обусловлено иммунологическими реакциями, направленными против инфицированных ВГВ гепатоцитов [18].

Это обстоятельство положило начало процессу осмысления того факта, что направление естественной эволюции и быстрота ВГВ-инфекции вообще, и хронической ВГВ-инфекции, в частности, может предопределяться не столько свойствами вируса (его вирулентностью, иммуногенностью и др.), сколько эндогенными и, в первую очередь, генетически детерминированными, особенностями инфицированного им организма.

Становилось все очевиднее, что именно комплекс таких особенностей детерминирует характер взаимодействия вируса и организма, от которого прямо зависят не только развитие того или иного клинического варианта инфекции (от бессимптомного течения до развития острого гепатита с разной тяжестью течения и до хронического гепатита с разной степенью активности), но и ее исход.

При этом, важнейшей особенностью организма, предопределяющей направление естественной эволюции инфекции и ее итог, оказалось функциональное состояние иммунной системы, которое, как известно, имеет четкую генетическую детерминацию. Это указывало на то, что причины формирования и патогенез хронической ВГВ-инфекции могут трактоваться с позиций "вирусно-иммуногенетической концепции", разработанной

в начале 70-х гг XX в F.Dudly и А.Ф.Блюгером для объяснения причин выраженного клинико-патогенетического разнообразия острого ГВ [19].

Идеологическую предтечу этой концепции составило доказательство иммунозависимого характера повреждения гепатоцитов, которое обусловлено цитодеструктивным действием эффекторных иммуноцитов на инфицированные клетки печени. В очень кратком изложении механизмы такого повреждения гепатоцитов представляются следующими.

Синтезируемые вирусные белки (в первую очередь, HBsAg, затем HBeAg, а позже и HBsAg) модифицируют цитомембрану гепатоцитов и, связываясь с собственными антигенами клетки, относящимися к главному комплексу тканевой совместимости I и II классов, распознаются иммуноцитами, реализующими защитные реакции как приобретенного, так и врожденного иммунитета.

Появление в клетках организма вирусной ДНК индуцирует выработку ИФН, а в части инфицированных клеток включает программу апоптоза. Появление на цитомембранах гепатоцитов HBsAg, отличающегося наибольшей иммуногенностью, первоначально активирует цитотоксическую активность естественных киллерных клеток (ЕКК), которые первыми "атакуют" и лизируют вирусинфицированные клетки. Далее при участии экспрессированных на цитомембранах антигенов ВГВ и выделившихся в межклеточное пространство HBsAg и HBeAg начинается формирование клонов специфически sensibilizированных ко всем антигенам ВГВ цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ). Последние, мигрируя в печень, также "атакуют" несущие вирусные антигены гепатоциты и разрушают эти клетки [20].

Параллельно с этим вовлеченные в иммунный ответ ЕКК и ЦТЛ начинают усиленную продукцию цитокинов, в основном, с провоспалительной активностью, под действием которых также происходит повреждение гепатоцитов (и включение в них апоптоза), причем не только инфици-

рованных, но частично и неинфицированных ВГВ.

К этому надо добавить, что появление во внеклеточном пространстве растворимых форм HBsAg и HBeAg, часто связанных с молекулами антигенов HLA и антигенов гепатоцитов индуцирует развитие аутоиммунно-клеточных реакций, направленных не только на инфицированные, но и на неинфицированные клетки, экспрессирующие на поверхности макромолекулы, характерные для печеночных клеток. Эти реакции также вносят свой вклад в процесс повреждения гепатоцитов, а их участие в этом процессе позволяет полагать, что развивающаяся при ВГВ-инфекции патология носит аутоиммунно-агрессивный характер [21].

На стадии продукции антител сначала к HBsAg, а затем и к другим антигенам ВГВ происходит усиление активности ЦТЛ, которые продолжают разрушение инфицированных клеток. При этом соотношение между интенсивностью некроза и апоптоза гепатоцитов также может влиять на направление эволюции острой ВГВ-инфекции: некроз сопровождается разрушением цитомембраны и выходом вирусного потомства наружу, тогда как при апоптозе цитомембрана не разрушается вплоть до момента фагоцитоза апоптотически погибших клеток. Ясно, что в последнем случае вероятность диссеминации вирионов и инфицирования других клеток меньше, чем в первом случае [22].

На основе иммунозависимого характера поражения печени, многообразие клинико-патогенетических форм и исходов хронической ВГВ-инфекции, вирусно-иммуногенетическая концепция трактует как результат индивидуальных колебаний интенсивности иммунных реакций против белков ВГВ, формируемых у разных пациентов. Такая трактовка позволяла не только объяснить важнейшую причину хронизации острой ВГВ-инфекции, но и выделить, как минимум, несколько основных вариантов естественной эволюции и исходов ВГВ-инфекции, вообще.

Согласно этой концепции основной

причиной хронизации ВГВ-инфекции является неспособность иммунной системы формировать достаточно интенсивные иммунные реакции, способные обеспечить деструкцию всех инфицированных гепатоцитов и инактивацию освобождающихся из них вирионов. В результате инфекция приобретает персистентный характер и протекает в форме ХГВ [23].

Обоснованность этого положения сегодня подтверждается данными о том, что хронизация ВГВ-инфекции чаще происходит у пациентов с изначально ослабленной иммунологической реактивностью и, в том числе у лиц, имеющих экспрессию тех аллелей системы HLA, которые ассоциированы с ослабленным иммунным ответом, например аллели DR2 и DR7. Последнее демонстрирует возможность некой предрасположенности к развитию хронической ВГВ-инфекции.

Надо также отметить, что у иммунокомпromетированных пациентов отчетливо преобладают случаи развития здорового носительства ВГВ и "мягких" клинических вариантов ХГВ, часть из которых развивается без наличия в анамнезе клинически четко очерченного острого ГВ, т.е. в форме "первично-хронического" ГВ.

В то же время, у иммунокомпетентных пациентов хроническая ВГВ-инфекция чаще протекает в форме клинически манифестных ХГВ с разной степенью активности, которая прямо коррелирует с интенсивностью формирования упомянутых клеточных иммунных реакций [20].

Итак, к середине 80-х гг XX в сформировалось представление о том, что характер течения и исход ВГВ-инфекции зависят, в первую очередь, от иммуно-генетических особенностей пациентов. Соответственно, считалось, что разнообразие ее клинико-патогенетических форм предопределяется лишь внутрипопуляционными колебаниями степени иммунокомпетентности лиц, инфицированных ВГВ.

Между тем, с конца 70-х гг XX в стал накапливаться клинический материал, указывающий на то, что естественная эволюция

хронической ВГВ-инфекции, как и ее исход в немалой степени зависит и от вирусных факторов [24].

Этот процесс начался с наблюдений, в ходе которых было установлено, что хроническая инфекция, протекающая в сочетании с инфекцией, вызванной незадолго до этого открытым вирусом гепатита D (ВГD) имеет отличия от хронической ВГВ-"моноинфекции" - при такой инфекции течение ХГВ обостряется и усугубляется, а риск и темпы формирования ЦП - значительно увеличиваются и ускоряются [25].

Позднее высветилось и патогенетическое значение различных мутантов ВГВ, имеющих повреждения генов, кодирующих вирусные белки (антигены). Их серологическая идентификация началась после того, как в 1987 г P.Coursaget обнаружил факт циркуляции ВГВ, не вызывающего в организме синтеза anti-HBc [26].

В 1989 г был идентифицирован мутант ВГВ, дефектный по HBeAg [27], а через пять лет появился ряд сообщений о том, что ХГВ, вызванный таким мутантом часто (но не всегда) отличается от ХГВ, вызванного HBeAg-позитивным (часто именуемым "диким") вариантом ВГВ в клиническом отношении и, в частности, волнообразным течением с более редкими ремиссиями, более тяжелым поражением печени и более быстрыми темпами формирования ЦП, а также более низкой эффективностью ПВТ больных таким ХГВ, проводимой как препаратами ИФН, так и ламивудином [28].

Эти данные послужили основой для выделения больных ХГВ, вызванным таким вариантом вируса (и не имеющих в крови HBeAg или anti-HBe) в особую группу пациентов - в итоге уже в конце 90-х гг клиницисты стали использовать термин "HBeAg-негативный ХГВ" [16].

Исследование причин, лежащих в основе клинико-патогенетических отличий HBeAg-негативного ХГВ, показало, что они прямо связаны с той ролью, которую HBeAg играет в процессе взаимодействия ВГВ и иммунной системой.

HBeAg - один из вирусных белков, выс-

тупающих в роли иммунологической "мишени" для ЦТЛ. Поэтому не исключается, что мутации гена HBeAg могут возникать как феномен популяционной адаптации к продолжительному воздействию факторов иммунной системы или/и под влиянием ПВТ - клетки, инфицированные HBeAg-негативным ВГВ и не экспрессирующие HBeAg на своей поверхности, обретают возможность "ускользнуть" от иммунного контроля организма, что обеспечивает им большие шансы на выживание, а инфицировавшему их мутантному ВГВ определенные преимущества в репродукции [29].

При появлении таких мутаций в организме или при смешанной инфекции, вызванной как HBeAg-негативным, так и "диким" вариантами ВГВ, первый постепенно вытесняет из вирусной популяции "дикий" вариант ВГВ, а на уровне организма HBeAg-положительный ВГВ трансформируется в HBeAg-негативный ХГВ [22]. Это указывает на то, что HBeAg-негативный ХГВ является лишь одной из стадий естественной эволюции хронической ВГВ-инфекции [30].

Вместе с тем, механизмы, связывающие мутации гена HBeAg с более агрессивным течением ХГВ и быстрым формированием ЦП все еще точно не идентифицированы и трактуются гипотетически. Так, возможно, что в основе этих механизмов лежит более интенсивная репродукция HBeAg-негативного вируса, не контролируемая иммунной системой. При этом, количество синтезируемых HBcAg и HBsAg возрастает, что усиливает интенсивность иммуноопосредованного разрушения, а также число повреждаемых при этом клеток [31].

Эта гипотеза хорошо согласуется с современными представлениями об уровне вирусной нагрузки (косвенно отражающей интенсивность репродукции ВГВ в печени), как о важном факторе, детерминирующем степень прогредиентности ХГВ.

В пользу этой точки зрения указывают данные о том, что если HBeAg распознается лишь ЦТЛ, тогда как HBcAg распознается факторами как врожденного, так и приобретенного иммунитета и индуцирует

как антиген-независимую (ЕКК), так и антиген-зависимую (ЦТЛ) цитотоксичность. Поэтому общая интенсивность инициированных только HBcAg иммуноопосредованных цитодеструктивных реакций оказывается выше таковой у реакций, инициируемых только HBeAg [16].

Рассматривая возможную зависимость естественной эволюции хронической ВГВ-инфекции от генетических особенностей популяции вызвавшего его ВГВ нельзя не упомянуть о роли генотипной принадлежности вируса, поскольку пока нельзя исключить, что вариабельность вирусного генома может стать причиной тех или иных изменений характера естественной эволюции инфекции.

Это связано с возможностью того, что принадлежащие к разным генотипам вирусы могут по-разному взаимодействовать с иммунной системой [32]. В частности, показано, что генотипная принадлежность ВГВ может коррелировать с ключевыми клиническими особенностями болезни, например, с частотой спонтанной сероконверсии по HBeAg, прогрессированием печеночного процесса, частотой клинически значимых мутаций вируса [33]. Кроме того, имеются многочисленные данные о том, что ХГВ, вызванные разными генотипами ВГВ по-разному "отвечают" на ПВТ препаратами ИФН [16].

Рассматривая участие вирусных факторов в детерминации направления эволюции хронической ВГВ-инфекции и ее исходов, надо отметить и то, что последние в немалой степени зависят от того, по какому из типов инфекция развивается на клеточном уровне - репродуктивному или интегративному?

Развиваясь по первому типу, она становится причиной развития ХГВ с широким диапазоном активности, в то время как второй тип инфекции более характерен для неактивного "носительства ВГВ". Присутствие же вирусной ДНК в гепатоците одновременно в двух формах может обусловить целый ряд состояний и, в том числе, развитие ХГВ с низкой активностью [29].

Определенное значение могут иметь раз-

меры интегрированных в клеточную ДНК фрагментов вирусного генома и их локализация в составе клеточной ДНК, поскольку степень интегрированности вирусной ДНК может влиять на уровень экспрессии вирусных белков, а расположение вирусных интеграторов в той или иной хромосоме способно предопределять различную вероятность реализации онкогенного потенциала ВГВ и соответственно риск возникновения ГРП [34].

И, наконец, несколько лет назад в широкомасштабном и многолетнем проспективном наблюдении было доказано, что самостоятельным и весьма существенным фактором, влияющим на эволюцию ХГВ является вирусная "нагрузка", т.е. концентрация в крови ДНК ВГВ.

В частности, было установлено, что риск развития ЦП достоверно увеличивается с повышением вирусной нагрузки и не зависит от наличия или отсутствия HBeAg и активности сывороточных аминотрансфераз [30]. Кроме того, оказалось, высокая вирусная нагрузка, сама по себе, у HBeAg-негативных больных, имеющих нормальную активность аминотрансфераз и вне зависимости от наличия ЦП является фактором высокого риска развития ГРП [35, 36, 37].

Установление фактов, демонстрирующих существование определенной зависимости естественного течения и исходов хронической ВГВ-инфекции от определенных свойств ВГВ, уже к концу XX в привело к формированию близкого к современному представлению о своеобразии патогенеза длительно протекающей инфекции. Это своеобразие может быть выражено в трех основных положениях.

1. Развитие широкого спектра клинико-морфологических проявлений хронической ВГВ-инфекции - от бессимптомного носительства вируса и клинических вариантов ХГВ с разной степенью прогрессивности вплоть до ЦП и ГРП является проявлением характерной для этой инфекции мультивариантности естественной эволюции и исходов.

2. В основе патогенетической мультивариантности этой инфекции лежит прямая

зависимость формирования ее клинических форм и степени их прогрессивности от степени выраженности и быстроты развития морфологических изменений в печени, вызванных факторами иммунной системы, функционально инициированных репродукцией ВГВ и синтезом вирусных белков.

3. Характер, выраженность и быстрота развития патологического процесса в печени детерминируются: 1) интенсивностью репродукции ВГВ в клетках печени; 2) воздействием на инфицированные гепатоциты, иммунцитов, причем интенсивность такого воздействия, в свою очередь, предопределяется: а) интенсивностью синтеза вирусных белков и генетическими особенностями вируса и б) конституционально-генетическими особенностями иммунной системы пациентов.

Обобщая содержание этих положений, можно утверждать, что мультивариантность естественной эволюции этой инфекции и ее исходов является прямым следствием: 1) генетической (и фенотипической) гетерогенности популяции ВГВ, вызвавшего инфекцию и 2) гетерогенности инфицируемых лиц в отношении функционального состояния иммунной системы, от которого зависит быстрота, интенсивность и продолжительность иммунного ответа и его адекватность (соразмерность) антигенным стимулам.

Вместе с тем, хроническая ВГВ-инфекция - это продолжительный процесс, в основе которого лежит многолетнее взаимодействие ВГВ и гепатоцитов. В ходе этого процесса, протекающего с непосредственным участием иммунной системы, происходят селекция и накопление мутантных иммунорезистентных штаммов ВГВ с различными репродуктивной активностью и иммуногенными свойствами, что отражается на интенсивности и характере формируемых иммунологических реакций.

Внешне этот процесс может выражаться в изменении клинической картины заболевания и периодически сменяющихся друг друга обострений и ремиссий. И если первые обусловлены активацией репродукции ВГВ, ведущей к усилению иммуноопосредованного

повреждения печени, то последние отражают периоды снижения интенсивности иммунологических процессов и стабилизации процесса в печени.

Вместе с тем, этот процесс постепенно, но неуклонно приводит к уменьшению в печени числа функционирующих гепатоцитов (что сопряжено с риском развития печеночной недостаточности) и их замещению элементами соединительной ткани (что в итоге ведет к ЦП). Ясно, что быстрота этого процесса зависит от баланса между упомянутыми выше группами факторов, влияющими на естественную эволюцию заболевания [39].

В связи с последним надо отметить, что существует еще одна группа факторов, действие которых может усугубить повреждение печени и ускорить развитие ЦП. Такими могут быть наличие преморбидной патологии печени, алкоголизм, постоянное или периодическое воздействие гепатотоксических веществ, а также воздействие на организм иммунодепрессивных факторов, которые могут нарушить сложившееся равновесие между вирусом и иммунной системой и даже привести к реактивации персистирующего вируса [39].

И, наконец, хроническая ВГВ-инфекция является многофазовым процессом, на протяжении которого характер взаимодействия его участников - ВГВ, гепатоцитов и иммунной системы, может колебаться, а со временем заметно изменяться. И хотя эти изменения носят индивидуальный характер и зависят от сочетанного действия на процесс развития инфекции ряда связанных между собой или независимых факторов, в большинстве случаев удается проследить вполне определенную последовательность процессов, отражающих особенности этого взаимодействия на разных этапах развития инфекции. Это позволило рассматривать развитие хронической ВГВ-инфекции как многостадийный процесс и признать, что в определенные периоды заболевания пациент обычно "проходит" через несколько его стадий.

Первоначально сложилось представление о двухстадийности этого процесса (наличие

репродуктивной и интегративной стадии), однако во второй половине 90-х гг XX в китайские исследователи предложили различать три основные патогенетические стадии развития хронической ВГВ-инфекции, а также предусмотрели возможность развития в части случаев и четвертой стадии [30]. Не вдаваясь в детали этих стадий, обстоятельно рассмотренных во многих монографических источниках, мы лишь отметим их критериальные особенности.

1-я стадия (иммунной толерантности; репродукции) отличается активной репродукцией ВГВ, очень высоким уровнем виремии, присутствием в крови HBsAg и HBeAg и умеренно повышенной активностью аминотрансфераз, а также морфологическими признаками умеренно выраженного гепатита.

2-я стадия (иммунного клиренса; цитолиза; сероконверсии) характеризуется интенсивным цитолизом гепатоцитов, высоким уровнем виремии, HBs- и HBe-антигемией и признаками активного воспаления в печени.

3-я стадия (иммунного контроля или интеграции) нередко называется "неактивной стадией", поскольку в этот период происходит интеграция вирусного генома, уровни виремии и активности аминотрансфераз резко снижаются, а в крови появляются anti-HBe.

И, наконец, 4-я стадия, которая может протекать, как минимум, в двух вариантах. У части больных наступает стойкая ремиссия, при которой развивается состояние, близкое к ХПГ - это стадия, так называемой, "латентной ВГВ-инфекции". У другой части больных происходит возобновление репродукции ВГВ и вновь формируется картина, характерная для 1-й стадии, которая чаще всего, протекает в более тяжелой форме. В печени, при этом, обнаруживаются отчетливые признаки хронического воспаления и выраженного фиброза.

Наличие этих стадий, как и представленная выше последовательность их смены, не являются абсолютными, поскольку процесс может остановиться на любой из этих стадий

или, быстро эволюционируя и минуя очередную стадию, перейти в последующую и привести к осложнениям.

Коснувшись патогенетических стадий ВГВ-инфекции, необходимо отметить и то, что каждая из этих стадий не имеет четкого клинического эквивалента и может лежать в основе нескольких различных клинических вариантов течения хронической ХГВ-инфекции. К примеру, 3-й стадии могут соответствовать как ХГВ с умеренной активностью, так и здоровое носительство ВГВ.

Это обстоятельство демонстрирует тот факт, что у любого больного ХГВ, обратившегося за врачебной помощью теоретически может иметься одна из нескольких возможных клинико-патогенетических форм хронической ВГВ-инфекции.

С другой стороны, рассматривая группу таких пациентов, следует иметь в виду, что под диагнозом ХГВ может "проходить" целый ряд патологических состояний, сходных лишь по двум критериям - наличию у пациентов более или менее выраженного поражения печени и специфических (серологических и/или молекулярно-генетических) маркеров инфицирования ВГВ.

Иными словами, как уже отмечалось выше, группа пациентов с ХГВ, в силу охарактеризованной выше мультивариантности естественной эволюции самой инфекции, окажется достаточно гетерогенной в отношении имеющих у них клинико-патогенетических форм и стадий ХГВ и, разумеется, в отношении характера и степени выраженности патологического процесса в печени.

Надо особо подчеркнуть, что коренное отличие такой гетерогенности больных ХГВ от аналогичной гетерогенности больных при любой другой хронической инфекционной болезни состоит в том, что она имеет не столько академический интерес, сколько важное практическое значение поскольку она выражается не только в разнообразии клинико-патогенетических форм заболевания, но и в неоднозначности выраженности терапевтического эффекта, получаемого при использовании одних и тех же программ ПВТ у разных больных.

Таким образом, в силу последнего обстоятельства сложившаяся к началу второго десятилетия текущего столетия доктрина этиотропной терапии больных ХГВ и основанная на принципе максимальной индивидуализации их лечения предписывает применение нескольких различных подходов и, в том числе, принципиально отличающихся друг от друга по целям и продолжительности и потому часто называемых "стратегиями" ПВТ. При этом именно принципы применения этих программ для лечения больных разными клинико-патогенетическими формами ХГВ в настоящее время составляют значительную часть всего содержания упомянутой выше доктрины лечения больных ГВ, вообще [40].

Учитывая исключительно важное на современном этапе развития науки клиническое значение проблемы корректного применения этих стратегий лечения больных ХГВ, следующий научный обзор мы планируем полностью посвятить обстоятельному рассмотрению этих стратегий и перспектив их дальнейшего совершенствования.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Hepatitis B Position Statement, 2009, N.84, p.405-420;
2. WHO Hepatitis B treatment workshop. Geneva, 2010, 36 p.;
3. Viral hepatitis in the WHO South-East Asia region. New Delhi, 2011, 15 p.
4. Мамедов М.К. Успехи, проблемы и перспективы иммунопрофилактики гепатита В. // Биомедицина, 2006, N.2, с.34-39;
5. Wiersma S., McMahon B., Pawlotsky J. et al. Treatment of chronic hepatitis B virus infection in resource-constrained settings: expert panel consensus. // *Liver International*, 2011, v.31, p.755-761;
6. Мамедов М.К. Успехи, проблемы и перспективы этиотропной терапии больных хроническим гепатитом В. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2012, N.1, с.3-12;
7. Perz J., Armstrong G., Farrington L. et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. // *J. Hepatology*, 2006, v.45, p.529-538;
8. Goldstein S., Zhou F., Hadler S. et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. // *Int. J. Epidemiol.*, 2005, v.34, p.1329-1339;
9. Lok A., McMahon B. AASLD (American Assoc. Study of liver diseases) practice guidelines. Chronic hepatitis B // *Hepatology*, 2007, v.45, p.507-539;
10. Liaw Y., Leung N., Kao J. et al. APASL (Asian-Pacific) consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. // *Hepatology Intern.*, 2008, v.2, p.263-283;
11. EASL (European Assoc. for the Study of the Liver) clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. // *J. Hepatology*, 2009, v.50, p.227-242;
12. Viral hepatitis. Eds. H.Thomas, S.Lemon, A.Zuckerman. 3-th

- ed. Malden-Oxford-Victoria: Blackwell Publ., 2005, 876 p;
13. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, 288 с.
 14. Миришли Н.М., Пашабейли С.Э. Применение тимозина-альфа1 при лечении больных острым вирусным гепатитом В. // Биомедицина, 2006, N.4, с.30-31;
 15. Михайлов М.И., Мамедов М.К. К сорокалетию открытия "австралийского" антигена. // Ж. микробиологии, 2004, N.5, с.119-124;
 16. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 1998,... с.
 17. Жданов В.М., Ананьев В.А., Стаханова В.М. Вирусный гепатит. М.: Медицина, 1986;
 18. Koff R. Viral hepatitis.NY.:Wiley Med.Publ., 1978, 242 p.;
 19. Блогер А.Ф., Новицкий И.Н. Вирусные гепатиты. Рига: Звайгзне, 1988, 420 с.;
 20. Pathology of viral hepatitis. Eds. R.Goldin and H.Thomas. N.Y.: Oxford Univ.Press, 2002, 207 p.;
 21. Мамедов М.К., Саилов М.Д. Вирусные гепатиты. Бау: Билик, 1993, 208 с.;
 22. Апросина З.Г., Игнатова Т.М., Танащук Е.Л.Патогенез хронической HBV-инфекции. /Хронический вирусный гепатит. Под ред. В.В.Серова и З.Г.Апросиной. М.: Медицина, 2002, с.47-57;
 23. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред.В.Т.Ивашкина и Т.Л.Лапиной. М.: Геотар-Медиа, 2008, 704 с.
 24. Chu C., Liaw Y. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: an immunopathological study.//J.Gastroenterol. Hepatol., 1997, v.12S, p.218-222;
 25. Мамедов М.К. Вирусный гепатит D - итоги изучения за три десятилетия. // Биомедицина, 2007, N.1, с.38-43;
 26. Francois G., Kew M., Van Damme P. et al. Mutant hepatitis B viruses: a matter of academic interest only or a problem with far-reaching implications? // Vaccine, 2001, v.28, p.3799-3815.
 27. Carman W., Jacyna M., Hadziyannis S. et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. // Lancet, 1989, N.2, p.588-591;
 28. Zarski J., Marcellin P., Cohard M. et al. Comparison of anti-HBe-positive and HBeAg-positive chronic Hepatitis B in France. // J.Hepatol., 1994, v.20, p.636-640;
 29. Hollinger F., Purcell R., Gerin J. et al. Viral hepatitis. Philadelphia: Lippincott Willams & Wilkins, 2002, 226 p;
 30. Yeng M., Lai C. Natural history of chronic hepatitis B. / Hepatitis B virus. Eds. C.Lai, S.Locarnini. London.: Int. Med. Press, 2008, p.121-130;
 31. Visvanathan K. Immunopathogenesis of hepatitis B infection. // Hepatitis B virus. Eds. C.Lai, S.Locarnini. London.: Int. Med.Press, 2008, p.81-89;
 32. Kao J., Chen P., Lai M. et al. hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. // Gastroenterology, 2000, v.118, p.554-559.
 33. McMahon B. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. // Hepatology, 2009, v.49, p.45-55;
 34. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Современные представления о молекулярно-генетических механизмах канцерогенезе, ассоциированного с вирусами гепатитов В и С. // Азерб. Ж. онкологии, 2006, N.1, с.132-138;
 35. Noeje U., Yang H., Su J. et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating Hepatitis B viral load. // Gastroenterology, 2006, v.130, p.678-686;
 36. Uchenna H., Hwai I., Yang H. et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. // Gastroenterology, 2006, v.130, N 3, p.168-177;
 37. Chen C., Yang H., Su J. et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. //J.Amer. Med. Ass., 2006, v.295, p.65-73;
 38. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010, 288 с.
 39. Хронические вирусные гепатиты. /Клинические рекомендации. Гастроэнтерология: 2006-2007. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: Геотар-Медиа, 2006, с.99-122;
 40. Галимова С.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом В. // Российский Ж. гастроэнтерологии, 2009, N.3, с.13-20.

SUMMARY

Chronic hepatitis B viral infection: natural evolution and outcomes multivariantness as a basis of clinical and pathogenetical polymorphism of chronic hepatitis B

M.Mamedov

National Center of Oncology, Baku

The paper is first part of the review is summarized basic information reflected some most important properties of chronic hepatitis B infection which predeterminant its course in different clinical and pathogenetical forms of chronic hepatitis. The authors presented data which explained pathways of these variants forming as a result of combined host immunological and vital factors existing.

Поступила 07.03.2012

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С у иммунокомпрометированных лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования

А.Э.Дадашева

Республиканский центр по борьбе со СПИД, г.Баку

В настоящем сообщении обобщены и прокомментированы важнейшие результаты проведенного нами в 2006-2011 г цикла вирусологических и эпидемиологических исследований, целью которого было определение важнейших показателей распространения инфекций, вызванных вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) среди лиц, относящихся к различным группам с высоким риском парентерального инфицирования этими вирусами, а также выяснение наиболее существенных патогенетических особенностей течения этих инфекций у указанного контингента лиц и, в том числе, ограничивающих возможности противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов у больных, из числа лиц, принадлежащих к этим группам.

Как известно, одной из отличительных эпидемиологических особенностей этих инфекций является существование особых, одних и тех же и сходных по составу, контингентов населения, которые в силу объективных причин чаще других людей вовлекаются в вызванные ВГВ и ВГС эпидемические процессы. Это, так называемые "группы с высоким риском инфицирования" ВГВ и ВГС [1].

Изначально руководствуясь эпидемиологическими соображениями и, взяв за основу способность ВГВ и ВГС передаваться посредством двух механизмов инфицирования, и в зависимости от преимущественной реализации каждого из этих механизмов инфицирования в пределах разных групп с высоким риском, мы условно выделили 2 типа таких групп: 1) группы с высоким риском

контактного инфицирования и 2) группы с высоким риском парентерального инфицирования [2].

Характеризуя эпидемиологическое значение таких групп, заметим, что хотя контактный механизм инфицирования ВГВ и ВГС и ныне сохраняет свое значение, в современных условиях наибольшее значение обрел парентеральный механизм инфицирования этими вирусами. Последнее обусловлено двумя важнейшими причинами: глобальным распространением потребления инъекционных наркотиков [3] и широким применением в медицине инвазивных технологий [4]. Соответственно, возросло эпидемиологическое значение групп с высоким риском парентерального инфицирования (ГВРПИ) [5].

Важность эпидемиологического значения ГВРПИ предопределяется большой численностью таких групп - лишь по приблизительным подсчетам, общее число лиц, относящихся к этим группам составляет около 200 млн человек, а лица из этих групп, будучи инфицированными ВГВ и ВГС, формируют важнейшие "коллективные резервуары" сохранения этих вирусов и их распространения в обществе [6]. Поэтому такие лица представляют собой определенную эпидемиологическую опасность для лиц, окружающих их в быту и обществе, в целом [7].

Вместе с тем, мы полагали, что объединение этих групп достаточно обосновано и с клинической точки зрения, в силу, как минимум, двух обстоятельств. Во-первых, лица из ГВРПИ, будучи подвержены высокому риску заражения ВГВ и ВГС, чаще заболевают ге-

патитами В (ГВ) и С (ГС), составляя значительную, если не большую, часть всех больных с этими диагнозами, вообще. Во-вторых, документированы факты, указывающие на то, что протекая у таких лиц эти инфекции могут обретать определенные клинико-патогенетические особенности, отличающие их течение у лиц, инфицированных посредством контактного механизма [8].

В основе патогенетического своеобразия течения ВГВ- и ВГС-инфекций у инфицированных лиц из ГВРПИ лежит то обстоятельство, что эти лица в своем большинстве (исключая только некоторые категории медицинских работников) представлены больными с различной хронически протекающей патологией, наличие которой ведет к формированию у них особых преморбидных состояний (ПМС), характер которых определяется патогенезом указанной патологии [9].

Вместе с тем, считается, что наличие таких ПМС способно, не только влияя на развитие гепатотропных вирусных инфекций, изменять характер их течения и даже клинические характеристики, но и ограничивать возможности противовирусного лечения таких больных [10]. В силу этих обстоятельств инфицированные ВГВ и ВГС лица из ГВРПИ могут рассматриваться как особый клинический контингент больных [11].

Изложенное выше демонстрирует, что широкое распространение ВГВ- и ВГС-инфекций среди лиц из ГВРПИ является основной важной междисциплинарной проблемой, целенаправленное и всестороннее изучение которой сегодня имеет важное самостоятельное научно-практическое значение. При этом в границах этой проблемы отчетливо вырисовываются несколько аспектов ее изучения.

Первый из них связан с дальнейшим исследованием эпидемиологического значения различных ГВРПИ и сравнительной оценкой эпидемиологических потенциалов каждой из этих групп риска и, в том числе, в разных регионах мира с разной широтой распространения ВГВ- и ВГС-инфекций. Второй аспект включает углубленное изучение вопросов, имеющих прямое отношение к клинической вирусологии указанных двух

гепатотропных инфекций у лиц из разных ГВРПИ. Третий аспект связан с поиском путей и средств, позволяющих повысить эффективность и расширить сферу применения противовирусной терапии больных из числа лиц, принадлежащих к ГВРПИ. Изучение каждого из этих аспектов нам представлялось достаточно важным, что и предопределило изложенную выше цель проведенного нами исследования.

При планировании этого исследования мы исходили из того, что в Азербайджане целенаправленное исследование ни одного из этих аспектов все еще не проводилось.

Учитывая, что эпидемиологическая ситуация в отношении ВГВ- и ВГС-инфекций среди лиц из различных ГВРПИ, живущих в Азербайджане является важнейшим сегментом сложившейся эпидемиологической ситуации в отношении этих инфекций в стране, в целом, в первую очередь мы планировали оценить широту распространения субклинических форм этих инфекций среди живущих в стране лиц из разных ГВРПИ и сопоставить ее с таковой у здоровых жителей Азербайджана.

Это исследование было проведено с помощью иммуноферментного метода, воспроизводимого на основе коммерческих диагностических наборов реагентов, изготовленных евро-американскими фирмами-производителями и позволяющих выявлять антиген ВГВ (HBsAg) и антитела к ВГС (anti-HCV).

Такому исследованию были подвергнуты сыворотки крови, полученные у лиц из пяти разных ГВРПИ - 1320 ВИЧ-инфицированных лиц, 600 больных туберкулезом легких (ТБЛ), 440 больных гемобластозами (ГБ), 434 больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находившихся на гемодиализе и 425 потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). Кроме того, такому же исследованию нами были подвергнуты и сыворотки крови 1541 здоровых жителей г.Баку.

Анализ результатов этого исследования позволил прийти к заключению о том, что все эти лица отличаются высокой степенью инфицированности ВГВ и особенно ВГС - частоты выявления у них серологических

маркеров инфицирования этими вирусами значительно превышали аналогичные показатели, ранее определенные у группы здоровых жителей страны. В то же время, каждая из этих ГВРПИ характеризовалась определенными особенностями в отношении частоты изолированного и сочетанного выявления HBeAg и anti-HCV, отражающими их потенциальное эпидемиологическое значение в качестве коллективных резервуаров ВГВ и ВГС и их распространения в общей популяции населения [12].

Взяв за основу величину суммарного показателя инфицированности лиц из каждой из обследованных ГВРПИ и сравнив его с аналогичным показателем у здоровых лиц, мы пришли к заключению о том, что наиболее интенсивно циркуляция ВГВ и ВГС была среди ВИЧ-инфицированных лиц из группы ПИН - в составе этих групп находилось более половины лиц, инфицированных этими вирусами. Менее интенсивно циркуляция этих вирусов происходила среди больных ГБ и находившихся на гемодиализе пациентов с ХПН - в этих группах серологические маркеры инфицирования ВГВ или ВГС были обнаружены среди трети их представителей. И, наконец, наименьшей интенсивностью эпидемический процесс, обусловленный этими вирусами характеризовался среди больных ТБЛ - среди них серологические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС были выявлены менее, чем в четверти случаев [13].

Выявив в сыворотках обследованных нами лиц серологические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС, мы получили возможность более детально охарактеризовать вирусы, которыми были инфицированы лица из разных ГВРПИ и здоровые лица из контрольной группы.

В первую очередь, используя адекватные серологические методы, мы определили основные характеристики популяции ВГВ, выявленного у лиц из ГВРПИ и, в частности, соотношение частот выявления "дикого" и мутантных вариантов ВГВ и доминирующие генотипы ВГВ.

Сопоставив полученные результаты проведенных нами исследований, мы приш-

ли к заключению о том, что среди обследованных нами лиц из ГВРПИ и здоровых лиц из контрольной группы наряду с "диким" вариантом ВГВ (он был выявлен в 75,5% всех сывороток), циркулируют и 3 мутантных варианта ВГВ - дефектный по HBeAg (в 17,3% сыворотках), дефектный по HBcAg (в 6,3% сыворотках) и дефектный по HBeAg, выявленный менее, чем в 1% случаев. При этом, указанная популяция ВГВ была представлена двумя генотипами: генотипом А, выявленным в 9,5% сывороток и генотипом D, выявленным в 90,5% сывороток [14].

Вирусологическая характеристика популяции ВГС осуществлялась с помощью соответствующих молекулярно-генетических методов и, в итоге, ограничилась определением генотипной принадлежности ВГС, предположительно содержащихся в сыворотках, в которых ранее были выявлены anti-HCV. Однако анализ полученных при этом результатов позволил выявить два, интересных на наш взгляд, факта.

Во-первых, при исследовании сывороток, в которых были выявлены anti-HCV, на наличие в них РНК ВГС (для подтверждения присутствия в них ВГС), выяснилось, что РНК ВГС была выявлена в 77,0% серопозитивных сывороток, полученных у здоровых лиц и в 97,5% серопозитивных сывороток, полученных у лиц из ГВРПИ. Это позволило полагать, что в 23% сывороток здоровых лиц и в 2,5% сывороток лиц из ГВРПИ ранее выявленные антитела имели анамнестическое происхождение, а их присутствие свидетельствовало о ранее перенесенной ВГС-инфекции, которая к моменту исследования разрешилась элиминацией ВГС и выздоровлением. Данный факт, на наш взгляд, отражал одну из особенностей течения ВГС-инфекции у лиц из ГВРПИ - более низкую частоту спонтанного выздоровления этих лиц и более высокую частоту хронизации острой инфекции [15].

Во-вторых, при сравнении частоты выявления высокой и низкой концентраций вирусной РНК в содержащих ВГС сыворотках здоровых лиц и лиц из ГВРПИ мы обнаружили, что у первых частота выявления сы-

вороток с более высокой вирусной нагрузкой (более 500 тыс копий в мл) оказалась почти в 2 раза ниже, чем у последних ($p < 0,05$). Это позволило полагать, что ВГС-инфекция у лиц из ГВРПИ чаще протекала с высокой вирусной нагрузкой, нежели у здоровых лиц из контрольной группы [14].

И, наконец, судя по полученным результатам генотипы "1", "2" и "3" ВГС были выявлены у лиц из ГВРПИ с частотой 73,2%, 10,3% и 16,5%, соответственно, а у здоровых лиц из контрольной группы с частотой 70,6%, 8,8% и 20,6%, соответственно. Парно сравнив эти величины, мы пришли к выводу о том, что генотипный состав популяции ВГС, циркулирующего среди лиц из ГВРПИ не имел существенного отличия от такового у здоровых лиц из контрольной группы [16].

Располагая результатами определения активности аланин-аминотрансферазы (АлАТ) и концентрации билирубина (БР) в сыворотках крови лиц из разных ГВРПИ, в которых мы ранее выявили серологические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС, мы путем ретроспективного анализа этих данных, выделили 4 патогенетических варианта течения этих инфекций, которые мы обозначили цифрами и условно назвали эти варианты инаппарантным, гиперферментемическим, билирубинемическим и гипербилирубинемическим [17].

Определив частоту регистрации этих вариантов течения у лиц из разных ГВРПИ, мы установили, что соотношение между частотой регистрации этих вариантов у лиц из разных ГВРПИ имело свои особенности [18]. В частности, мы обнаружили, что эти группы отличались друг от друга по частоте регистрации инаппарантного варианта течения обеих инфекций, протекавшего без изменения активности АлАТ и БР. Это побудило нас сопоставить в каждой из ГВРПИ частоту регистрации инаппарантного варианта и общую частоту остальных 3-х вариантов течения этих инфекций, сопровождавшихся повышением в крови активности АлАТ и уровня БР.

Сопоставив величину этого соотношения

в разных ГВРПИ, мы обнаружили, что в пределах каждой из ГВРПИ это соотношение у лиц, инфицированных только ВГВ и у лиц, инфицированных только ВГС, а также у лиц, в сыворотках которых присутствовали маркеры обеих инфекций, оказалось достаточно близким. Данный факт мы связали с существованием определенного сходства тех звеньев патогенеза этих инфекций, которые связаны с иммуноопосредованными механизмами повреждения гепатоцитов [19].

В зависимости от величины этого соотношения, мы разделили все ГВРПИ на три типа. К 1-му типу мы отнесли лиц с ВИЧ-инфекцией и больных ХПН, у которых при обеих инфекциях инаппарантный вариант регистрировался чаще, чем все остальные варианты вместе [20, 21]. Ко 2-му типу были отнесены лишь больные ГБ, у которых инаппарантный вариант регистрировался с частотой, примерно равной общей частоте регистрации остальных 3-х вариантов [22]. И, наконец, к 3-му типу мы отнесли больных ТБЛ и ПИН, у которых при обеих инфекциях частота регистрации инаппарантного варианта оказалась заметно ниже общей частоты регистрации других вариантов [23, 24].

Исходя из этих результатов, мы пришли к заключению о том, что течение вызванных ВГВ или ВГС инфекций у лиц, относящихся к разным ГВРПИ, действительно характеризовалось определенными патогенетическими особенностями.

Мы полагали, что отмеченное своеобразие этих инфекций было связано с наличием у большинства лиц из ГВРПИ уже упоминавшегося выше особого ПМС, которое при инфицировании этих лиц могло играть роль фона, изменяющего клинко-патогенетические характеристики соответствующих инфекций.

Исходя их сведений литературы об особенностях состояния организма лиц из указанных выше ГВРПИ, мы предположили, что общей особенностью большинства лиц из этих ГВРПИ может быть наличие у них, с одной стороны, комплекса иммунологических нарушений, а с другой стороны, субклинической дисфункции печени. Эти рассужде-

ния побудили нас специально исследовать у неинфицированных ВГВ или ВГС лиц из разных ГВРПИ состояние иммунной системы и печени - соответственно, мы осуществили два самостоятельных исследования.

В ходе первого исследования у нескольких десятков представителей разных ГВРПИ были определены важнейшие показатели врожденного иммунитета - наиболее консервативного звена иммунологической реактивности и сравнили их с таковыми у группы здоровых лиц [25].

Судя по полученным результатам, у абсолютного большинства обследованных лиц из всех ГВРПИ были выявлены, более или менее выраженные лабораторные признаки депрессии врожденного иммунитета [26, 27, 28]. При этом выраженность этих признаков возрастала в ряду: "ПИН - больные ХПН - лица с субклинической ВИЧ-инфекцией - больные ТБЛ - больные ГБ" [29].

И, хотя выраженность этих признаков у лиц из разных ГВРПИ не была одинаковой, их наличие позволило нам признать этих лиц иммунокомпromетированными, а их иммунокомпromетацию считать особенностью, свойственной представителям практически всех ГВРПИ [30].

Касаясь же непосредственных причин развития иммунодепрессии у этих лиц, надо отметить, что лишь у ВИЧ-инфицированных лиц она является следствием реализации иммуноотропного действия ВИЧ, тогда как у лиц из остальных ГВРПИ общую основу для формирования иммунодепрессии составляют механизмы "метаболической иммунодепрессии", отягощенной ятрогенными факторами [9]. Именно этими механизмами иммунодепрессия обусловлена у онкогематологических больных [22] и у больных ТБЛ [31].

В ходе второго исследования у нескольких десятков представителей разных ГВРПИ были определены важнейшие биохимические показатели крови, отражающие функциональное состояние печени и позволяющие идентифицировать ее дисфункцию.

Проанализировав результаты этого исследования, мы пришли к заключению о том, что отдельные признаки дисфункции печени

выявились практически среди представителей всех пяти ГВРПИ. Вместе с тем, частота выявления, спектр и выраженность этих признаков у лиц из разных ГВРПИ оказались разными. При общей оценке результатов выяснилось, что частота выявления и выраженность признаков дисфункции печени возрастали в ряду "больные ХПН - лица с ВИЧ-инфекцией - больные ГБ - больные ТБЛ - ПИН" [32].

Выявленная картина позволяла полагать, что наличие дисфункции у части лиц из ГВРПИ связано, в основном, с гепатотоксическим действием ятрогенных факторов, а у ПИН - с периодическим действием на печень психотропных препаратов [9, 24].

Таким образом, результаты иммунологического и биохимического исследований крови представителей различных ГВРПИ позволили прийти к заключению о том, что важнейшими компонентами ПМС, имеющегося у большинства лиц из ГВРПИ [9], можно считать их иммунокомпromетацию и наличие у них субклинической дисфункции печени, а сами лица из ГВРПИ могут рассматриваться как группа умеренно иммунокомпromетированных лиц, у части из которых имеется и субклиническая дисфункция печени [33].

Такой взгляд на лиц из ГВРПИ позволяет понять причины ранее отмеченного отличия разных ГВРПИ в отношении частоты регистрации в них инаппарантного варианта течения ВГВ- и ВГС-инфекций и связать эти отличия с различным соотношением между выраженностью у них основных компонентов ПМС - иммунокомпromетацией этих лиц и наличием у них субклинической дисфункции печени.

В частности, мы полагали, что преимущественно инаппарантное течение этих инфекций отмечалось у лиц из тех ГВРПИ, у которых более выраженными были признаки иммунокомпromетации или/и менее выраженными оказались биохимические признаки субклинической дисфункции печени. Соответственно, более высокая частота патогенетических вариантов, сопровождавшихся появлением в крови биохимических признаков дисфункции печени была отмечена

на у лиц из тех ГВРПИ, у которых более выраженными были биохимические признаки дисфункции печени, а иммунокомпрометация оказалась менее выраженной.

Заключительная задача, которую мы попытались решить в рамках настоящего исследования, была связана с вопросами, возникающими при необходимости проведения противовирусной терапии (ПВТ) больным ГВ и ГС, которые принадлежат к ГВРПИ, тем более, что немалая часть этих больных представлена именно лицами из ГВРПИ.

Такое лечение имеет и важное эпидемиологическое значение, как фактор способный ограничить дальнейшее распространение этих инфекций в среде лиц из ГВРПИ и таким образом снизить степень эпидемиологической опасности этих лиц [34].

Заметим, что в случае ГВ проникновение и циркуляцию вируса среди лиц из ГВРПИ можно предотвратить путем вакцинации этих лиц - к примеру именно таким путем удалось снизить интенсивность циркуляции ВГВ среди находящихся на гемодиализе больных ХПН и больных талассемией [35]. В случае же ГС этиотропное лечение пока является собой единственную возможность снижения числа инфицированных лиц, позволяющую сократить масштабы распространения инфекции.

В первую очередь, отметим, что принадлежность пациентов к ГВРПИ нередко затрудняет решение терапевтических вопросов, главным образом, в силу наличия у этих пациентов уже упоминавшихся ПМС, которые могут выступать в качестве факторов, ограничивающих возможности применения, а порой и вовсе препятствующих проведению такой терапии.

Так, факт изначальной иммунокомпрометации таких больных, сам по себе, ставит ограничение на применение потенциально иммуностропных лекарственных препаратов, воздействие которых на организм может сопровождаться депрессивным действием на те или иные звенья иммунной системы. Это положение, в первую очередь, относится к препаратам альфа-интерферонов (ИФН), которые противопоказаны пациентам с лейко-

цитопениями и тромбоцитопениями, а также с признаками иммунодефицита и активации иммунопатологических процессов, т.е. с состояниями, часто выявляемыми у пациентов из ГВРПИ. Кроме того, эти же препараты, из-за их сродства к рецепторам эндорфинов, не рекомендуется назначать больным из числа ПИН.

Учитывая, что при лечении больных хроническим ГВ, наряду с препаратами ИФН, широко используются и малотоксичные препараты на основе аналогов нуклеозидов, а лечение больных хроническим ГС проводится только с использованием препаратов ИФН, нетрудно заметить, что упомянутая проблема наиболее актуальна у лиц из ГВРПИ с ВГС-инфекцией. На это указывает и тот факт, что больным ХПН, у которых может быть нарушена выработка эритропоэтинов, а также больным с анемиями противопоказано назначение рибавирина - второго важнейшего компонента современных программ ПВТ больных ГС.

Изложенные обстоятельства побудили нас рассмотреть возможности обеспечения адекватной ПВТ больных хроническим ГС (ХГС) из числа лиц, относящихся к различным ГВРПИ и, в частности, вопрос о замене препарата ИФН на другой препарат, свободный от указанных недостатков ИФН. В качестве такового наше внимание привлек задаксин - препарат на основе одного из тимических гормонов тимозина-альфа 1 (Ta1), уже нашедший применение в лечении больных ГС [36].

Задаксин обладает высокой, сопоставимой с таковой у ИФН, противовирусной активностью (в том числе, в отношении ВГС), но при этом практически лишен токсических и каких-либо клинически значимых побочных эффектов, что придает ему привлекательность в качестве эффективного фармако-терапевтического средства [37].

В нашем собственном наблюдении Ta1 проявил способность подавлять репродукцию ВГС у больных ХГС и стимулировать активность одного из ключевых ферментов, участвующих в формировании реакций, лежащих в основе противовирусной резистент-

ности организма [38].

Проанализировав имевшиеся у нас результаты применения задаксина для лечения нескольких групп больных ХГС и, в том числе, относящихся к некоторым из ГВРПИ, мы пришли к заключению о том, что применение задаксина, использованного в стандартных программах ПВТ больных ХГС вместо ИФН или вместо рибавирина позволило получить терапевтический эффект, не уступавший таковому при применении стандартных программ ПВТ у больных, не относившихся ни к одной из ГВРПИ. При этом, программы ПВТ, включавшие задаксин позволяли избежать появления побочных эффектов, ограничивающих применение стандартных программ ПВТ для лечения больных ХГС из числа лиц, относящихся к ГВРПИ [39].

Это позволяло полагать, что применение задаксина для лечения больных ХГС уже сегодня позволяет ставить и решать, по меньшей мере, часть клинических задач, связанных с обеспечением ПВТ, как минимум тех больных из числа лиц, относящихся к ГВРПИ, назначение которым традиционной ПВТ сопряжено с теми или иными трудностями [40].

В заключение необходимо подчеркнуть, что изложенные выше данные не исчерпывают даже основную часть содержания проблемы широкого распространения ВГВ- и ВГС-инфекций среди лиц из ГВРПИ и лишь отражают отдельные ее аспекты. Соответственно, эта проблема и сегодня продолжает сохранять свою актуальность, а ее дальнейшее исследование может быть признано одним из важных и самостоятельных научно-практических направлений в развитии современного учения о трансфузионных вирусных гепатитах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дадашева А.А. Трансфузионные вирусные инфекции: проблемы классификации и номенклатуры. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.2, с.55-60;
2. Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Михайлов М.И. О двух типах групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С: эпидемиологическое и клиническое значение. // В мире вирусных гепатитов (Москва), 2011, N.1, с.12-14.
3. Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Кадырова А.А. Роль инъекционной наркомании в распространении трансфузионных вирус-

ных инфекций. // Биомедицина, 2008, N.2, с.9-13.

4. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Прогресс в медицине, как фактор, невольно способствовавший глобальному распространения вирусов гепатитов В и С. // Медицинские новости (Минск), 2011, N.9, с.45-49;
5. Дадашева А.Э. Эпидемиологическое и клиническое значение групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатита В и С. // Здоровье (Баку), 2010, N.1, с.198-201;
6. Дадашева А.А. Трансфузионные вирусные инфекции: перспективные направления эпидемиологического надзора и медицинской профилактики. // Биомедицина, 2008, N.3, с.6-12.
7. Дадашева А.Э. Стратегия и тактика мероприятий по ограничению эпидемиологической опасности групп с высоким риском парентерального инфицирования в Азербайджане. // Современные достижения азербайджанской медицины. 2011, N.4, с.12-16.
8. Дадашева А.Э. Патогенетические и клинические особенности лиц из групп с высоким риском, парентерального инфицированных вирусами гепатитов В и С. // Украинский медицинский альманах, 2011, N.3, с.34-37.
9. Дадашева А.Э. Особенности преморбидного статуса лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Биомедицина, 2011, N.1, с.3-11.
10. Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Мамедов М.К. Лица из групп высокого риска, парентерально инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый контингент пациентов. // В мире вирусных гепатитов (Москва), 2011, N.2-3, с.9-13.
11. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Лица из различных групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С, как потенциальные пациенты с особым преморбидным статусом. // Медицинские новости (Минск), 2011, N.5, с.48-50.
12. Дадашева А.Э., Таги-заде Р.К., Ахундова И.М. и др. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С среди живущих в Азербайджане представителей некоторых групп с высоким риском инфицирования этими вирусами. // Здоровье, 2011, N.1, с. 69-74;
13. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Субклинические инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С среди лиц из разных групп с высоким риском парентерального инфицирования этими вирусами. // Вестник службы крови России, 2011, N.4, с.34-36;
14. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э. и др. Вирусологические характеристики инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2011, N.2, с.16-20.
15. Дадашева А.Э. Соотношение результатов определения серологического и молекулярного маркеров инфекции, вызванной вирусом гепатита С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2012, N.1, с.33-35.
16. Дадашева А.Э. Эпидемиологические, вирусологические и патогенетические характеристики инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Биомедицина, 2011, N.2, с.11-19.
17. Дадашева А.Э. Патогенетическая характеристика инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2011, N.2, с.20-25;
18. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Патогенетическая характеристика гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика (Москва), 2012, N.1, с.55-58;

19. Дадашева А.А. Трансфузионные вирусные инфекции: общность и различия патогенеза, клинических проявлений и подходов к лечению. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.3, с.11-17;

20. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Эпидемиологические и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных лиц, живущих в Азербайджане. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии (СПб), 2012, N.1, с.15-17.

21. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе и инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый клинический контингент больных вирусными гепатитами. // Астана медициналык журналы, 2011, N.5, с.48-52;

22. Мамедов М.К., Рагимов А.А., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э. Распространение и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди больных гемобластозами, находившимися в онкогематологических клиниках Азербайджана. // Сибирский онкологический журнал, 2011, N.6, с.66-69;

23. Ахундова И.М., Мамедбеков Э.Н., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Эпидемиологическая характеристика и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у больных туберкулезом легких, живущих в Азербайджане. // Туберкулез и болезни легких (Москва), 2011, N.12, с.28-31;

24. Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Мамедов М.К. Эпидемиологические и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у потребителей инъекционных наркотиков, жителей Азербайджанской Республики. // Вопросы наркологии (Москва), 2011, N.5, с.39-45;

25. Кадырова А.А., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Гулиева А.А. Показатели врожденного иммунитета у здоровых взрослых жителей г.Баку. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2010, N.4, с.3-10;

26. Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Мамедов М.К. Показатели врожденного иммунитета у потребителей инъекционных наркотиков. // Центральнo-Азиатский Ж. по общественному здравоохранению, 2010, N.4, с.24-28.

27. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Гудратов Н.О., Кадырова А.А. Активность аденозиндезаминазы в лимфоцитах у лиц из некоторых групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Азерб. Ж. метаболизма, 2010, N.4, с.34-38;

28. Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Гулиева А.А., Мамедов М.К. Изменение показателей врожденного иммунитета у лиц с субклинической ВИЧ-инфекцией, инфицированных вирусами гепатитов В и С. // Ж. теоретической и клинической медицины (Ташкент), 2011, N.6, с. 101-194;

29. Михайлов М.И., Дадашева А.Э., Таги-заде Р.К., Мамедов М.К. Показатели врожденного иммунитета у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Дальневосточный Ж. инфекционной патологии, 2011, N.18, с.13-17;

30. Михайлов М.И., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Иммунокомпрометация лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С: причины и патогенетическое значение. // Журнал инфектологии (СПб), 2012, N.1, с.19-22;

31. Ахундова И.М., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Рзаева Н.Р. Больные туберкулезом, инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый клинический контингент пациентов. // Туберкулез и болезни легких (Москва), 2011, N.8, с.51-54;

32. Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Гаджиев А.Б. и др. Лабораторные признаки субклинической гепатоцеллюлярной дисфункции у лиц из групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Современные достижения азербайджанской

жанской медицины, 2011, N.1, с.53-57;

33. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Лица из групп с высоким риском, парентерально инфицированные вирусами гепатита В и гепатита С, как иммунокомпрометированные пациенты с гепатоцеллюлярной дисфункцией. // Азерб. мед. Ж., 2011, N.2, с.126-130.

34. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Оценка потенциальной эпидемиологической опасности различных групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Биомедицина, 2011, N.4, с.3-11.

35. Гаджиев А.Б., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э., Азимова А.А. Больные талассемией, инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый клинический контингент пациентов. // Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2010, N.2, с.86-88.

36. Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Сафарова С.М. Задаксин как третий компонент комбинированной противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С. // Медицина (Алма-Ата), N.4, с.8-10.

37. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Возможности применения задаксина для совершенствования противовирусного лечения больных хроническим гепатитом С. // Международный медицинский Ж. (Харьков), 2011, N.3, с.109-113, 2011

38. Дадашева А.Э., Сафарова С.М., Мамедов М.К. Влияние тимозина-альфа1 на активность аденозиндезаминазы в иммунocyтaх и цитотоксическую активность эффекторных иммунocyтaх у больных хроническим гепатитом С. // Фармация Казахстана, 2011, N.3, с.45-47.

39. Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э., И.Х.Исмаилов, Мамедов М.К. Результаты применения задаксина в программах противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С, имевших противопоказания к использованию рибавиринa или препаратов интерферона. // Consilium (Алма-Ата) 2011, N.2, с.43-46.

40. Дадашева А.Э. Задаксин в терапии больных хроническим гепатитом С, имевших противопоказания к назначению рибавиринa или интерферонов. // Биомедицина: 2010, N.4, с.25-27.

SUMMARY

Infections caused with hepatitis B and C viruses at immunocompromised persons from groups with high risk of parenteral contamination

A.Dadasheva

Republic Center of the Struggle Against AIDS, Baku

The paper contains data demonstrated that majority of persons belonged to groups with high risk of parenteral contamination with hepatitis B and C viruses yet before contamination with these viruses have complex of immunological disorders.

In the article is presented the data reflecting main causes of these disorders development at different categories of such persons and main aspects of their pathogenetical and clinical significance are discussed.

Поступила 17.01.2012

Роль системы гемостаза в развитии и прогрессировании недостаточности кровообращения у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких

Р.С.Алиев, Ф.Ф.Агаев, Л.П.Алиева, А.Искендерова
НИИ Легочных заболеваний, г.Баку

Проблема хронического легочного сердца (ХЛС) у больных туберкулезом легких представляет большой интерес до настоящего времени. В последние годы возросла летальность от ХЛС при туберкулезе легких, что связано с ростом распространенных и прогрессирующих форм туберкулеза в структуре болезненности, а также с увеличением числа больных с хроническим течением туберкулеза [1].

В опубликованных ранее работах, касающихся патофизиологических механизмов развития ХЛС и сердечной недостаточности при туберкулезе легких, показана зависимость изменений гемодинамики от степени нарушений капиллярного кровообращения в легких, выраженности бронхиальной обструкции, изучено влияние специфической интоксикации на развитие легочной гипертензии и дыхательной недостаточности, доказано формирование недостаточности кровообращения в зависимости от характера процесса и степени его распространенности в легких, выраженности фиброобразования, нарушения вегетативной регуляции работы сердца и сосудов [2, 3, 4, 5, 6]. В то же время, несмотря на очевидность роли системы гемостаза в формировании ХЛС у больных с бронхолегочными заболеваниями, во фтизиатрической клинике мы не нашли исследований, анализирующих формирование и развитие недостаточности кровообращения у больных с ХЛС в зависимости от изменений в системе гемостаза. Это и послужило основанием для проведения исследования.

Цель нашего исследования - установить взаимосвязь между нарушениями в системе гемостаза и течением хронического легочного сердца у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовано 111 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, которые были разделены на три группы: 1 группу составили 31 больной с фиброзно-кавернозным туберкулезом без ХЛС; 2 группа - 47 больных с ХЛС в фазе компенсации; в 3 группу вошли 33 пациента с ХЛС в фазе декомпенсации. Группу контроля составили 20 здоровых лиц. Исследование гемостаза включало определение количества тромбоцитов, их способность к агрегации и дезагрегации, показателей коагуляционного, антикоагуляционного и фибринолитического звеньев плазменного гемостаза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты исследования гемостазиологических показателей больных 1 группы представлены в таблице 1. Из таблицы следует, что у больных этой группы отмечались выраженные изменения показателей как сосудисто-тромбоцитарного, так и плазменного звена гемостаза по сравнению с аналогичными данными в группе здоровых лиц. Наблюдалось увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов в 2.7 раза, уменьшение дезагрегационной способности тромбоцитов на 30.6% в сравнении с нормой. Оба изменения были статистически достоверными. Несмотря на активный процесс образования тромбоцитарных агрегатов, количество свободно циркулирующих в кровотоке тромбоцитов у больных 1 группы практически не отличалось от идентичного показателя в группе здоровых лиц.

Оценка состояния коагуляционного звена гемостаза показало увеличение содержания фибриногена Б - в 4 раза, фибрин-мономеров - в 7.7 раза в сравнении с нормой, что свидетельствовало об активном внутрисосудистом свертывании крови у больных 1 группы. Наряду с этим, содержание фибриногена у больных 1 группы не отличалось от данного показателя в группе здоровых лиц, что при

Таблица 1. Показатели системы гемостаза у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких без ХЛС

Показатели	Группы	Здоровые (n = 20)	Больные без ХЛС (n = 31)
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л		231 ± 11,7	233 ± 11,5
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %		9,04 ± 0,19	24,84 ± 1,49*
Дезагрегация тромбоцитарных агрегатов, %		23,12 ± 0,52	16,04 ± 1,05*
Фибриноген, г/л		3,14 ± 0,3	3,29 ± 0,4
Фибриноген Б, г/л		0,74 ± 0,012	2,96 ± 0,14*
Фибрин-мономеры, г/л		0,19 ± 0,02	1,46 ± 0,12*
Антитромбин III, %		103,1 ± 6,1	83,2 ± 5,3*
Общая фибринолитическая активность, мин.		169 ± 12,0	228 ± 8,3*
Продукты деградации фибриногена и фибрина, г/л		0,14 ± 0,011	0,28 ± 0,02*

Примечание: * - p < 0.05 по сравнению со здоровыми лицами

сохраняющемся активном внутрисосудистом свертывании крови можно рассматривать как свидетельство латентного характера коагулопатии потребления и наличия равновесия в продукции фибриногена и его потреблении в процессе внутрисосудистого свертывания.

Описанные сдвиги указывали на то, что у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких без ХЛС имело место развитие хронической формы ДВС - синдрома с латентным течением. У больных 1 группы отмечалось уменьшение антикоагуляционной способности крови. Об этом говорило снижение активности антитромбина III на 19.9% в сравнении с группой здоровых лиц. Следует отметить, что у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких без ХЛС наблюдалось выраженное удлинение времени лизиса эуглобулинового сгустка на 34% , что свидетельствовало о низкой фибринолитической активности крови в сравнении с нормой и декомпенсированном характере ДВС - синдрома. Наряду с этим, несмотря на низкую общую фибринолитическую активность крови, отмечался рост уровня продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) в 2 раза. Это, кажущееся на первый взгляд, противоречие обусловлено, по-видимому, активацией локального на уровне легких фибринолиза как ответ на микротромбообразование в малом круге кровообращения.

Результаты исследования системы гемостаза у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и компенсированным

ХЛС показаны в таблице 2. Как видно из таблицы, в этой группе пациентов имелись выраженные нарушения показателей гемостаза в сравнении с 1 группой. У больных 2 группы регистрировались более значительное увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов на 33.1% и уменьшение способности к дезагрегации на 24.9% в сравнении с аналогичными показателями в 1 группе. Можно утверждать, что формирование ХЛС у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких сопровождалось более активным образованием тромбоцитарных агрегатов большей прочности и особого внимания заслуживала оценка функционального состояния системы гемостаза у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с ХЛС в фазе декомпенсации. Динамика показателей гемостазиограммы больных 3 группы показана в таблице 3. Из нее видно, что у этой категории пациентов отмечалось уменьшение спонтанной агрегации тромбоцитов на 18.2% в сравнении с больными 2 группы. При этом общее количество тромбоцитов в кровотоке больных 3 группы не отличалась достоверно от аналогичного показателя у пациентов 2 группы. Кроме того, полученные результаты показали, что с прогрессированием недостаточности кровообращения сохранялась низкая способность тромбоагрегатов к дезагрегации. Таким образом, изменения показателей тромбоцитарного гемостаза у больных с декомпенсированны ХЛС указывали на более выраженный процесс микротромбообра-

Таблица 2. Показатели системы гемостаза у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, осложненным ХЛС, стадия компенсации

Показатели	Группы	Больные без ХЛС (n = 31)	Больные с ХЛС стадия компенсации (n = 47)
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л		233 ± 11,5	253 ± 11,41
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %		24,84 ± 1,49*	32,01 ± 1,51*
Дезагрегация тромбоцитов агрегатов, %		16,04 ± 1,05*	12,05 ± 0,92*
Фибриноген, г/л		3,29 ± 0,4	3,45 ± 0,20
Фибриноген Б, г/л		2,96 ± 0,14*	5,42 ± 0,41*
Фибрин-мономеры, г/л		1,46 ± 0,12*	1,96 ± 0,13*
Антитромбин III, %		83,2 ± 5,3*	74,1 ± 4,9*
Общая фибринолитическая активность, мин.		228 ± 8,3*	232 ± 9,1
Продукты деградации фибриногена и фибрина, г/л		0,28 ± 0,02*	0,63 ± 0,12*

Примечание: * - p < 0.05 по сравнению с 1 группой

зования у них в сравнении с другими группами больных. Динамика показателей плазменного звена гемостаза у пациентов 3 группы свидетельствовала о том, что активность коагуляции у них оставалась высокой и существенно не отличалась от таковой у больных 2 группы. Кроме того, у больных с ХЛС в фазе декомпенсации, также как и у больных с компенсированным ХЛС активация внутрисосудистого свертывания крови не сопровождалось изменением содержания фибриногена, что говорило о сохраняющемся латентном характере коагулопатии потребления и равной ей компенсаторной продукции фибриногена.

У больных 3 группы отмечалось уменьшение содержания антитромбина III - на 14.6% в сравнении с аналогичным показате-

лем у больных 2 группы, что свидетельствовало о выраженном снижении антикоагуляционного потенциала крови у больных с декомпенсированным ХЛС. Отмечалось резкое снижение фибринолитической активности у обсуждаемой группы пациентов - на 32.8% в сравнении с показателем у больных с компенсированным ХЛС. Было выявлено значительное снижение содержания ПДФ - на 50% у больных с декомпенсированным ХЛС по сравнению с больными в стадии компенсации ХЛС, что свидетельствовало об активности локального органного фибринолиза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Установлено, что у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких развивался латентно протекающий хронический ДВС-синдром в стадии

Таблица 3. Показатели системы гемостаза у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, осложненным ХЛС, стадия декомпенсации

Показатели	Группы	Больные с ХЛС стадия компенсации (n = 47)	Больные с ХЛС стадия декомпенсации (n = 33)
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л		253 ± 11,41	268 ± 11,43
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %		32,01 ± 1,51*	26,16 ± 1,50*
Дезагрегация тромбоцитов агрегатов, %		12,05 ± 0,92*	10,83 ± 1,08
Фибриноген, г/л		3,45 ± 0,20	3,12 ± 0,15
Фибриноген Б, г/л		5,42 ± 0,41*	4,85 ± 0,51
Фибрин-мономеры, г/л		1,96 ± 0,13*	1,97 ± 0,14
Антитромбин III, %		74,1 ± 4,9*	63,3 ± 6,0*
Общая фибринолитическая активность, мин.		232 ± 9,1	308 ± 8,7*
Продукты деградации фибриногена и фибрина, г/л		0,63 ± 0,12*	0,31 ± 0,02*

Примечание: * - p < 0.05 по сравнению со 2 группой

умеренной декомпенсации, приводивший к нарушениям микроциркуляции. Продемонстрировано, что в формировании ХЛС важную роль играл нарастающий микротромбогенез, способствующий усилению нарушений микроциркуляции легких. При этом резкое увеличение локального вторичного фибринолиза обеспечивало компенсированный характер ХЛС у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Развитие недостаточности кровообращения у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких характеризовалось наличием декомпенсированного ДВС-синдрома и резким снижением компенсаторных возможностей вторичного локального фибринолиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Визель А. А. Оптимизация лекарственной коррекции функциональных нарушений кровообращения и дыхания у больных туберкулезом легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Казань, 1991.
2. Дитятков А. Е. Лечение и профилактика сердечной недостаточности у больных туберкулезом легких препаратами, действующими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2001.
3. Евстафьев Ю. А. Хроническое легочное сердце у больных туберкулезом легких, группы риска, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1993.
4. Иванов А. К., Тярсова К. Г. Клиника и лечение легочного сердца у фтизиопульмонологических больных // Большой целевой журнал о туберкулезе - 2000. - Т. 10.
5. Кремер О. В. Хроническое легочное сердце в клинике туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1993.
6. Новикова Л. Н. Патологические механизмы сердечной недостаточности у больных туберкулезом легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2003.

SUMMARY

The role of hemostasis system in development and progressing of the insufficiency of the blood circulation in patients with fibro-cavernous tuberculosis
R.Aliyev, F.Agayev, L.Aliyeva, A.Iskenderova
Scientific Research Institute of Lung Diseases, Baku

The hemostasis system was investigated in patients with fibro-cavernous tuberculosis and chronic pulmonary heart (CPH) development and heart failure (HF) progression. The study demonstrated a leading role of hemostasis in CPH pathogenesis and CHF progression among fibro-cavernous tuberculosis patients. Disbalance between microthrombosis and secondary organ fibrinolysis could be regarded as CHF marker in COPD individuals.

Поступила 19.01.2012

Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика острого вирусного гепатита "ни А, ни Е" и острого вирусного гепатита А в Кыргызской Республике

А.Ш.Туркменов

Научно-производственное объединение "Профилактическая медицина",
Национальный Госпиталь МЗ КР, г.Бишкек

Вирусные гепатиты традиционно являются одной из наиболее острых проблем здравоохранения. В качестве этиологических факторов вирусных гепатитов рассматриваются как минимум 5 агентов (HAV, HBV, HDV, HCV, HEV), 3 из которых передаются парентеральным путем. Однако до настоящего времени роль отдельных вирусов (HGV, TTV, и SENV, NV-f) и их сочетаний в развитии поражения печени не вполне ясна и требует дальнейшего уточнения.

Особое место в практике клиницистов занимают острые гепатиты неуточненной этиологии ("ни А, ни Е" гепатиты). Известно, что в Российской Федерации их удельный вес последовательно увеличивается - с 1-2,2% в 1993-1997 гг. до 4,1-4,2% в 2004-2005 гг. и 5,7-6,7% в 2006-2008 гг [2].

Некоторая доля больных (15-20%), перенесших явно посттрансфузионный гепатит, остается серонегативной в отношении всех маркеров известных вирусных гепатитов человека [1], и даже при использовании самых современных методов диагностики в ряде случаев невозможно установить этиологию гепатита.

С точки зрения интересов как фундаментальной медицины, так и практического здравоохранения углубленное обследование больных "ни А, ни Е" гепатитов крайне актуально в аспекте как иммунного ответа на антигены вирусов - кандидатов в этиологические агенты гепатитов, а также в плане клинических проявлений острых вирусных гепатитов без установленной этиологии. Результаты подобных исследований, возможно, приведут к внедрению в практику новых подхо-

дов при обследовании и лечении.

Цель исследования. Провести клинико-эпидемиологическую сравнительную характеристику между острым гепатитом "ни А, ни Е" и острым вирусным гепатитом А с использованием общих клинических, эпидемиологических и биохимических методов и методам иммуноферментного анализа (ИФА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены: больные с острым гепатитом "ни А, ни Е" (n=113) и острым вирусным гепатитом А (n=134). Группа больных острым гепатитом "ни А ни Е" была сформирована с учетом критериев включения и исключения. Критерии включения: клиническая картина желтушной формы острого гепатита, более чем 10-кратное повышение активности АлАТ, отсутствие маркеров острых вирусных гепатитов А, В, С и Е при первичном обследовании. Критерии исключения: тяжелые соматические и психические заболевания, в том числе онкологическая и аутоиммунная патология по данным анамнеза, признаки острой и хронической алкогольной интоксикации, наркозависимость.

Обследование пациентов с острым гепатитом осуществлялось по следующей схеме: клинико-эпидемиологического обследования пациентов (сбор анамнеза, оценка состояния и жалоб, физикальный осмотр), клинико-эпидемиологическое обследование больных проводили по общепринятой методике с помощью специально разработанной тематической карты; стандартный лабораторный метод (общеклинический и биохимический анализы крови); серологический метод (определение маркеров вирусных гепатитов А, В, С, Д и Е методом ИФА).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В группе больных с острым вирусным гепатитом А (n=134) преобладали лица в возрасте 0-14 лет (83,0%), а в группе больных с острым вирусным гепатитом ни "ни А, ни Е" (n=113) заболевание зарегистрировано примерно одинаково во всех возрастных группах и данные представлены на рис. 1.

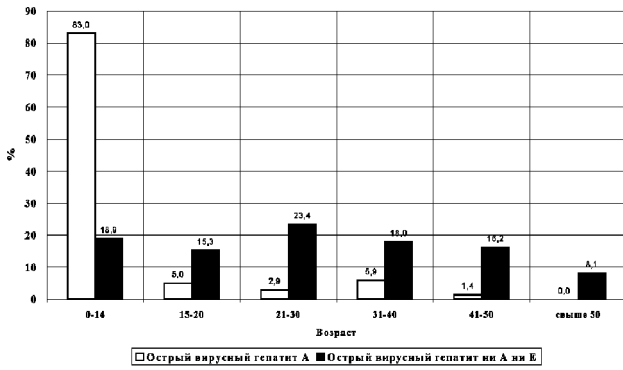


Рис. 1. Возраст больных

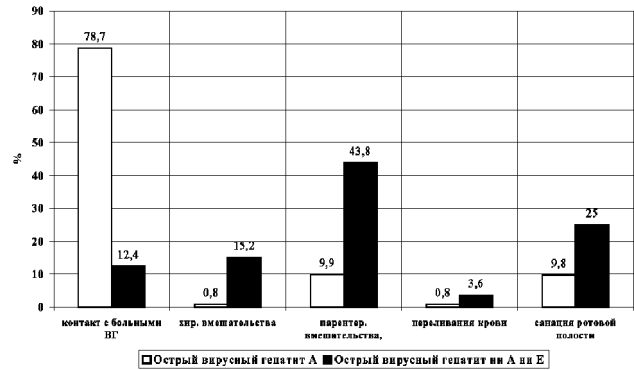


Рис. 2. Пути передачи

Из анамнеза больных известно, в группе больных острым вирусным гепатитом А основным механизмом передачи является контакт с больными ВГ, что составляет 78,7 %, в группе больных острым вирусным гепатитом "ни А, ни Е" больше зарегистрирован парентеральные вмешательства (43,8 %) и санация ротовой полости (25 %) в течение 6 месяцев до возникновения первых симптомов заболевания. Данные представлены на рис. 2.

Средний койко-день при остром вирусном гепатите "ни А, ни Е" составил $16,3 \pm 7,4$ дня, а в группе больных острым вирусным гепатитом А составил $14,6 \pm 6,94$ дня ($16,3 \pm 7,4$; $14,6 \pm 6,94$; $P > 0,05$). В остром вирусном гепатите "ни А, ни Е" среднетяжелая форма диагностировано у 84 больных (74,3%), тяжелая форма у 28 (24,8%) и легкие формы диагностировались у 1 пациента (0,9%), в группе больных с острым вирусным гепатитом А среднетяжелая форма диагностировано у 98 больных (73,1%), тяжелая форма у 17 (12,7%) и легкие формы диагностировались у 19 пациента (14,2%). Длительность преджелтушного периода при остром вирусном гепатите "ни А, ни Е" составила $7,7 \pm 0,2$ дня, при остром вирусном гепатите А длительность преджелтушно-

го периода составила $5,6 \pm 0,2$ дня ($7,7 \pm 0,2$; $5,6 \pm 0,2$; $P > 0,05$). В группе больных острым вирусным гепатитом "ни А, ни Е" острое начало заболевания зарегистрировано у 73,4 % больных, а у 26,6 % - подострое начало и в группе пациентов острым вирусным гепатитом А острое начало заболевания зарегистрировано у 94,7 % больных, а у 5,3 % - подострое начало.

В преджелтушном периоде симптомы интоксикации отмечались с одинаковой частотой, диспепсический синдром и катальные явления преобладали при остром вирусном гепатите А и боли в суставах были более выражены при остром гепатите "ни А, ни Е". Представлены на рис. 3.

Из таблицы 1 видно, что в преджелтушном периоде в группе больных с острым вирусным гепатитом "ни А, ни Е" длительность

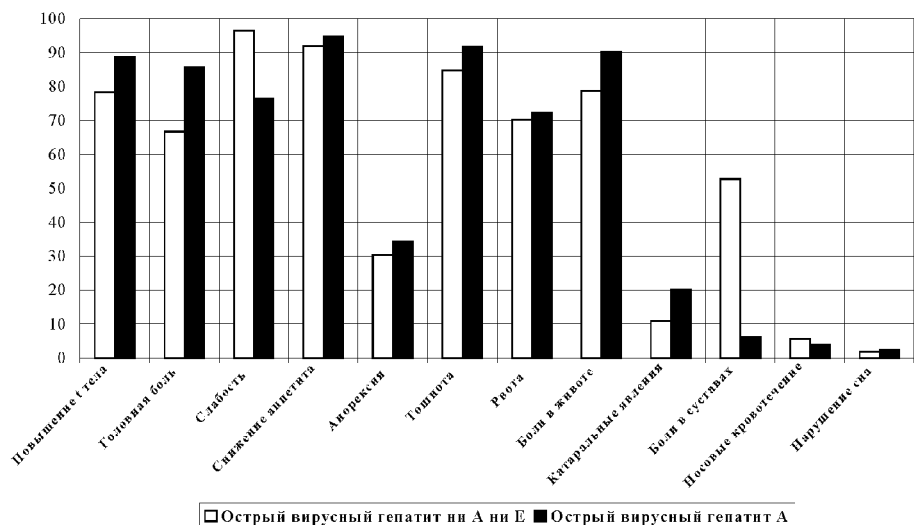


Рис. 3. Сравнительная характеристика клинические симптомов в преджелтушном периоде при остром вирусном гепатите а и остром вирусном гепатите "ни А, ни Е"

Таблица 1. Длительность клинических симптомов при остром гепатите "ни А, ни Е" и остром вирусном гепатите А

Клинические симптомы	Длительность симптомов (в днях)		Р P ₁₋₂
	Острый гепатит "ни А, ни Е"	Острый вирусный гепатит А	
Повышение температуры тела	2,6±1,2	2,7±1,2	P ₁₋₂ > 0,05
Головная боль	3,0±1,1	2,9±1,4	P ₁₋₂ > 0,05
Слабость	4,3±1,9	4,7±1,6	P ₁₋₂ > 0,05
Снижение аппетита	4,2±1,6	3,5±0,9	P ₁₋₂ > 0,05
Анорексия	2,2±0,9	2,4±0,8	P ₁₋₂ > 0,05
Тошнота	3,6±1,2	3,3±1,2	P ₁₋₂ > 0,05
Рвота	2,3±0,7	1,9±0,9	P ₁₋₂ > 0,05
Зуд кожи	3,2±1,2	3,1±1,1	P ₁₋₂ > 0,05
Боли в животе	3,7±1,2	3,5±1,0	P ₁₋₂ > 0,05
Катаральное явление	2,7±1,2	3,8±1,4	P ₁₋₂ > 0,05
Боли в суставах	3,4±1,1	3,5±1,2	P ₁₋₂ > 0,05
Носовые кровотечения	2,3±0,9	1,4±0,5	P ₁₋₂ > 0,05
Боли в эпигастрии	4,2±1,0	3,5±0,9	P ₁₋₂ > 0,05
Нарушения сна	1,3±1,1	1,5±0,7	P ₁₋₂ > 0,05

симптомов, как снижение аппетита, рвота, носовое кровотечение, боли в эпигастральной области были более длительные по сравнению с другими симптомами.

Длительность желтушного периода составила при остром вирусном гепатите "ни А, ни Е" 17,0±7,6 дня, а при остром вирусном гепатите А - 11,1±6,9 дня. Клинические проявления желтушном периоде острого вирусного гепатита "ни А, ни Е" и острого вирусного гепатита А представлены рис. 4. С началом желтушного периода наблюдалось усиление диспепсических явлений и симптомов интоксикации в группе больных с острым ви-

русным гепатитом ни "ни А, ни Е" и а в группе больных с острым гепатитом А интенсивность симптомов уменьшались.

Длительность симптомов желтушного периода при "ни А, ни Е" гепатите и остром вирусном гепатите приведены в табл. 2.

Симптомы заболеваний были более длительные при остром вирусном гепатите "ни А, ни Е", в отличие от острого вирусного гепатита А.

Увеличение размеров печени при остром вирусном гепатите "ни А, ни Е" зарегистрировано у 91%, а при остром вирусном гепатите А - 93,9% .

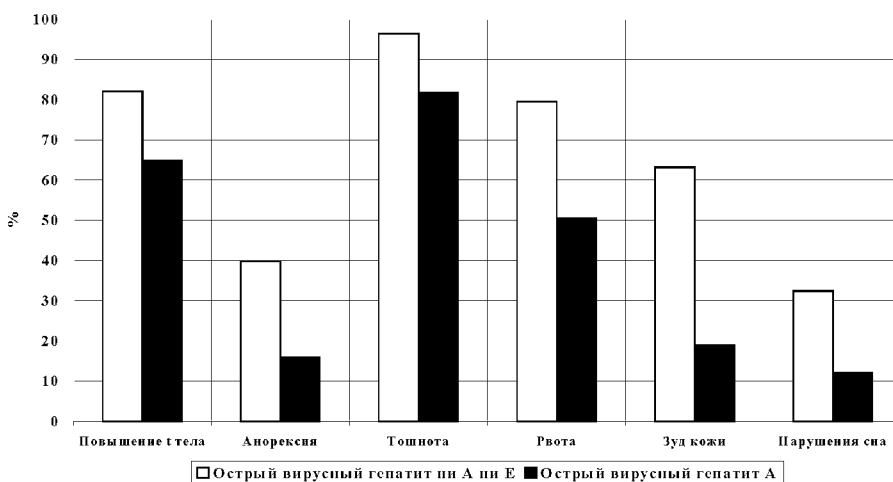


Рис. 4. Сравнительная характеристика клинические симптомов в преджелтушном периоде при остром вирусном гепатите а и остром вирусном гепатите "ни А, ни Е"

Анализ результатов биохимических показателей крови позволил установить, что у больных с острым гепатитом "ни А, ни Е" уровень общего билирубина увеличился в среднем 107,2±67,7 ммоль/л и остром вирусном гепатите А уровень билирубина составило 66,1±40,3 ммоль/л. Средние показатели активности АсАТ и АлАТ в крови больных острым вирусным гепати-

Таблица 2. Длительность симптомов желтушного периода вирусного гепатита "ни А, ни Е" и острого вирусного гепатита А

Клинические симптомы	Длительность симптомов (в днях)		Р P ₁₋₂
	Острый гепатит "ни А, ни Е"	Острый вирусный гепатит А	
Повышение температуры тела	3,1±1,4	2,6±1,2	P ₁₋₂ > 0,05
Анорексия	4,1±1,5	2,7±1,9	P ₁₋₂ > 0,05
Тошнота	4,8±1,7	3,1±1,2	P ₁₋₂ > 0,05
Рвота	3,3±2,0	2,1±1,1	P ₁₋₂ > 0,05
Зуд кожи	8,6±5,3	5,4±3,1	P ₁₋₂ > 0,05
Нарушения сна	3,8±1,7	3,1±0,9	P ₁₋₂ > 0,05

том "ни А, ни Е" в составили 1,1±0,2 и 1,3±0,2 мккат/л, при остром вирусном гепатите А АсАТ - 0,9±0,2, АлАТ - 1,2±0,3 мккат/л.

Повышения активности тимоловой пробы одинаково при обеих группах. Из общего анализа мочи желчные кислоты положительны - 98,1 %.

ВЫВОДЫ:

1. В группе больных с острым вирусным гепатитом А преобладали лица в возрасте 0-14 лет (83,0%), а в группе больных с острым вирусным гепатитом "ни А, ни Е" заболевание зарегистрировано примерно одинаково во всех возрастных группах.

2. Из анамнеза больных известно, в группе больных острым вирусным гепатитом А основным механизмом передачи является контакт с больными ВГ, что составляет 78,7% , в группе больных острым вирусным гепатитом "ни А, ни Е" больше зарегистрированы парентеральные вмешательства (43,8%) и санация ротовой полости (25%) в течение 6 месяцев до возникновения первых симптомов заболевания.

3. В преджелтушном периоде симптомы интоксикации отмечались с одинаковой частотой, диспепсический синдром и катальные явления преобладал при остром вирусном гепатите А и а боли в суставах более выражена при остром гепатите "ни А, ни Е".

4. С началом желтушного периода наблюдалось усиление диспепсических явлений и симптомов интоксикации в группе больных с острым вирусным гепатитом ни "ни А, ни

Е" и а в группе больных с острым гепатитом А интенсивность симптомов уменьшались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К. и др. Групповая заболеваемость гепатитом Е в г. Коврове Владимирской области // Труды института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН. - Т. 26 / Материалы науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы медицинской вирусологии", посвященной столетию со дня рождения основателя института Михаила Петровича Чумакова. - С. 239-245.
2. Онищенко Г.Г., Жебрун А.Б. Вирусные гепатиты в российской Федерации-2009. Справочник.// С-Пб.: ФГУН НИИЭИ им.Пастера, 2009. -с. 6.
3. Alter H. Beyond the C. New viruses and their relationship to hepatitis// Update on viral hepatitis. Postgraduate course. - AASL. - 2000.

SUMMARY

Comparative clinical epidemiological characteristic of acute viral hepatitis of "non A, non E" and acute viral hepatitis A in Kyrgyz Republic

A.Turkmenov

"Preventive medicine", Research-production Association, National Hospital of Kyrgyz Republic Ministry of Health, Bishkek

In this work, clinical and epidemiological comparative characteristics of acute hepatitis "non A, non E" and acute viral hepatitis A using general clinic, epidemiological and biochemical methods and by the method of immune-enzyme analysis (IEA) are investigated. Participants of the investigation: patients with acute hepatitis "non A, non E" (n=113) and acute viral hepatitis A (n=134).

Поступила 22.02.2012

Изучение эффективности противовирусной терапии (интераль, зеффикс) у больных хроническим вирусным гепатитом В

Г.С.Суранбаева

Научно-производственное объединение "Профилактическая медицина", г.Бишкек

Целью настоящего исследования была оценка эффективности российского противовирусного препарата интераль в комбинации с зеффиксом при лечении больных хроническим вирусным гепатитом В.

Основными задачами были оценка противовирусной эффективности интерферона, изучение влияния на основные биохимические и иммунологические показатели, а также выяснение переносимости и анализ побочного действия этого препарата.

Длительность и сроки выполнения исследования. Исследование было начато в мае-июне 2008 г. и окончилось в марте-апреле 2011 г.

Критерии включения больных в данное исследование следующие: больные ХВГВ в фазе репликации (выявление ДНК HBV); длительность заболевания ХВГВ менее 6 лет; уровень АлАт, превышающий норму в 1,5-8 раз; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Всего в исследование было включено 57 человек. Перед началом курса терапии всем больным был проведен углубленный клинико-лабораторный мониторинг (клинический осмотр, клинический анализ крови, общий анализ мочи, АлАт, АсАт, билирубин, тимоловая проба, общий белок и фракции, протромбиновый индекс, иммунный статус крови, ТТГ).

Лабораторная расшифровка этиологического фактора хронических вирусных гепатитов проводилась с помощью серологических исследований в Республиканской референс-лаборатории по диагностике вирусных инфекций (НПО "Профилактическая медицина") методом иммуноферментного анализа (ИФА) на маркеры вирусных гепатитов

ГА (анти-HAV-IgM), GB (HBsAg, HBc-IgM, IgG, HBeAg), GD (HDV-IgG), GC (HCVIg(total)) и проведено ПЦР (полимеразно-цепная реакция) исследование для определения ДНК HBV. Дополнительно всем больным было назначено УЗИ органов брюшной полости и "Фиброскан"- исследование для определения степени фиброза.

Динамическое наблюдение пациентов, получавших противовирусную комбинированную терапию, проводилось нами следующим образом: клинический статус (физикальное исследование) - 2 раза в месяц; уровень АЛТ, АСТ - два раза в месяц; общий анализ крови развернутый - один раз в две недели в течение 1-го и 2-го месяцев лечения, затем ежемесячно (при отсутствии лейкопении, тромбоцитопении, анемии); наличие ДНК HBV методом ПЦР определялось через 3, 6, 12 месяцев от начала лечения, а далее через 6 и 12 месяцев после завершения курса терапии; определение концентрации ТТГ проводилось один раз в три месяца.

Оценка эффективности лечения у больных ХВГВ проводилась по следующим критериям: клинический статус; клиренс HBV ДНК; нормализация уровня активности АЛТ; нормализация показателей иммунитета.

Под наблюдением находилось 57 больных с хроническим вирусным гепатитом В. Больные были разделены на две группы. Контрольную группу составили 27 больных, которым проводили лечение ХВГВ по традиционной методике: наряду с базисной терапией использовали гепатопротекторы, витамин Е, ферментные препараты, рибоксин. В основную группу вошли 30 пациентов, которым в комплексе лечебных мероприятий был

Таблица 1. Динамика уровня АЛТ и частоты биохимической ремиссии у больных ХВГВ, получавших комбинированную терапию (интераль+зеффикс)

Срок обследования	Уровень АЛТ (N до 0,14 мкат)		Частота биохимической ремиссии (n /%)	
	1 группа (n=30)	2 группа (n=27)	1 группа (n=30)	2 группа (n=27)
До лечения	0,57±0,2	0,52±0,2	-	-
1 мес. терапии	0,19±0,1	0,42±0,1	19/63,3	5/18,5
3 мес. терапии	0,16±0,1	0,38±0,2	20/66,6	4/14,8
6 мес. терапии	0,12±0,1	0,40±0,2	24/80,0	6/22,2
9 мес. терапии	0,14±0,1	0,36±0,1	24/80,0	5/18,5
После оконч. курса	0,14±0,2	0,39±0,1	24 /80,0	7/25,9
Через 6 мес. после лечен.	0,15±0,2	0,44±0,3	25/83,3	5/18,5
Через 12 мес. после лечен.	0,11±0,1	0,46±0,1	24/80,0	6/22,2
Через 24 мес. после лечен.	0,16±0,1	0,38±0,1	24/80,0	6/22,2
Через 36 мес. после лечен.	0,14±0,2	0,47±0,2	26/86,6	5/18,5

1-я группа (n=30) - терапия: интераль + зеффикс; 2-я группа (n=27) - базисная терапия

назначен рекомбинантный интерферон - Интераль и зеффикс. Больные в течение 48 недель получали комбинированную терапию препаратом интераль в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в нед. внутримышечно и зеффикс в дозе 100 мг/сутки. Пациенты сравниваемых групп по полу, возрасту и тяжести заболевания были вполне сопоставимы.

Основными жалобами больных ХВГВ были слабость (100,0%), плохой аппетит (49,5%), тошнота (40,2%), рвота (11,3%), ноющие боли в правом подреберье (55,7%). Артралгия и зуд кожи отмечались у 27,8% и 24,7% больных соответственно. Геморрагический синдром в виде носовых кровотечений и кровоточивости десен наблюдался у 37,2% пациентов.

Гепатомегалия была выражена умеренно. Печень выступала на 2,0-2,5 см ниже реберной дуги и была умеренной плотности. Селезенка пальпировалась у 22,6% больных.

Субиктеричность кожи и склер отмечена - у 7,2% пациентов. У остальных больных цвет кожи и слизистых был нормальным.

Больные обеих групп не отличались между собой и по степени активности патологического процесса в печени (уровню АЛТ - табл. 1). По степени активности хронического гепатита больные распределялись следующим образом: слабо выраженная степень активности наблюдалась у 15,5% пациентов, умеренно выраженная - у 79,3%, выраженная - у 5,2% больных. Признаки спленомегалии,

портальной гипертензии были отмечены у 2 пациентов. Асцита ни у одного больного не было.

В ходе исследования каждые 3 месяца проводился контроль клинико-лабораторных показателей. Анализ уровня активности трансаминаз свидетельствовал о положительной их динамике и установлении биохимической ремиссии у большинства пациентов уже к 3-му месяцу лечения (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, в каждые последующие 3 месяца биохимическая ремиссия устанавливалась у всех больных, получавших противовирусную терапию. Таким образом, после завершения курса терапии частота биохимической ремиссии установилась у 80,0% больных. Она повысилась через 24 и 36 мес. до 86,6% после окончания противовирусной терапии. У больных, получавших противовирусную терапию, снижение активности ферментов было интенсивнее, чем у больных контрольной группы.

В основной группе клиническое улучшение по сравнению с контрольной группой отмечалось уже в первые дни от начала лечения. К концу проводимой терапии у больных остались следующие симптомы: слабость (43,3%), головные боли (33,3%), боли в правом подреберье (23,4%). Позитивные сдвиги в биохимических показателях при лечении больных ХВГВ также развивались быстрее, чем у больных контрольной группы (табл. 2).

До начала лечения пациентов было отме-

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных показателей больных ХВГВ, получавших (интераль+зеффикс)

Клинические и биохимические показатели	До лечения (N=30)	После лечения (N=30)	P
Гепатомегалия:			
- до 2 см	24/76,6±0,2	10/31,0±9,0	P<0,001
- более 2,5 см	7/18,6±0,1	-	
Общий билирубин (ммоль/л)	22,3±1,6	18,6±1,0	P<0,05
Тимоловая проба (ед.)	7,6±0,2	5,8±0,3	P<0,001
Общий белок (г/л)	60,3±0,1	71,5±0,8	P<0,001
Альбумин (%)	40,4±1,7	54,1±0,4	P<0,001
γ – глобулин (%)	23,3±1,4	18,6±1,0	P<0,05
Протромб. индекс (%)	76,2±2,0	79,0±2,6	P>0,05
Гемоглобин (г/л)	126,2±1,6	130,3±1,6	P<0,05
Эритроциты×10 ¹² /л	4,3±0,3	4,6±0,1	P>0,05
Лейкоциты ×10 ⁹ /л	4,1±0,1	5,0±0,1	P<0,01
палочкоядерные (%)	1,7±0,1	1,7±0,1	P>0,05
сегментоядерные (%)	58±0,8	56,7±1,2	P>0,05
эозинофильные (%)	2,1±0,1	1,7±0,1	P>0,05
лимфоциты (%)	36,7±1,7	33,7±1,6	P>0,05
моноциты (%)	4,6±0,2	4,2±0,2	P>0,05
Тромбоциты×10 ⁹ /л	240,0±3,1	244,1±2,6	P<0,05
СОЭ (мм/час)	6,2±0,3	6,0±0,3	P>0,05
Анемия (п /%)	5/16,6±8,8	2/6,6±0,9	P<0,05
Лейкопения (п/%)	-	5/19,0±7,8	P>0,05
Тромбоцитопения (п %)	4/8,6±3,6	5/14,0±6,7	P>0,05

чено снижение альбуминов до 40,4% и повышение γ-глобулинов до 23,3%. Проведенная терапия способствовала улучшению белково-синтетической функции печени. Об этом свидетельствовало не только повышение общего белка, но и отчетливая тенденция к снижению частоты гипоальбуминемии и γ-глобулинемии, а также нормализации уровня тимоловой пробы. Как видно из таблицы, изменений показателей клинического анализа крови, ее формулы нами не установлено. Однако регулярно проводимый контроль этих параметров позволил выявить в ходе противовирусной терапии развитие у 5 больных анемии (НВ - ниже 100 г/л), у 5 - лейкопении (ниже 4,0x10⁹ г/л), у 3 - тромбоцитопении (ниже 170x10⁹ г/л).

Исследования на аппарате "Фиброскан" проводились до начала лечения, через 6 мес. после окончания курса терапии, в итоге был получен вирусологический ответ на комбинированную противовирусную терапию Интералем и зеффиксом (табл. 3).

Средний показатель эластичности ткани печени до начала лечения составил 6,4 кПа

(при крайних значениях 3,2 и 36,7 кПа). Исходно пациенты распределились следующим образом: нет фиброза F0 (<5,8 кПа) - 6,6% (2 человека), с минимальным фиброзом F1 (<7,1 кПа) - 20% (6 человек), с умеренным F2 (7,1-9,5 кПа) - 40% (12 человек), с выраженным F3 (9,5-12,5 кПа) - 16,7% (5 человек), с циррозом печени F4 (>16,1 кПа) - 16,7% (5 человек). После окончания лечения показатели эластичности ткани снизились у значительной части пациентов. Среднее значение эластометрии составило 1,7±6,2 кПа. Отмечено перераспределение больных с разной степени фиброза печени: нет фиброза (<4,5 кПа) - у 30% (9 человек), минимальный (<7,1 кПа) - у 33,3% (10 человек), умеренный (7,1-9,5 кПа) - у 20% (6 человек), выраженный (9,5- 12,5 кПа) у 10% (3 человека), цирроз печени (>16,1 кПа) у 6,6% (2 человека).

У больных с вирусологическим ответом на комбинированную противовирусную терапию через 6 мес после окончания курса лечения, по данным эластометрии, наблюдалось улучшение эластических свойств ткани

Таблица 3. Эластометрия в оценке динамики фиброза у больных ХВГВ, леченных Интералем и зэффиксом (n=30)

Стадии	До начала лечения					После окончания лечения				
	Нет фиброза	Минимальный фиброз	Умеренный фиброз	Выраженный фиброз	Цирроз печени	Нет фиброза	Минимальный фиброз	Умеренный фиброз	Выраженный фиброз	Цирроз печени
F ₀ <(5,8 кПа)	2/6,6%					9/30%				
F ₁ <(7,1 кПа)	-	6/20%	-	-	-	-	10/33,3%	-	-	-
F ₂ (7,1-9,5 кПа)	-		12/40%	-	-	-		6/20%	-	-
F ₃ (9,5-12,5 кПа)	-			5/16,7%	-	-			3/10%	-
F ₄ >(16,1 кПа)	-				5/16,7%	-				2/6,6%

печени, что свидетельствует об уменьшении выраженности фиброза.

При ультразвуковом исследовании печени у больных с ХВГВ до начала лечения у 26 (86,6%) больных выявлена повышенная эхогенность и у 4 (13,4%) пациентов отмечены диффузные изменения в печени. После проведенной противовирусной терапии структурные изменения в печени у больных в динамике значительно улучшилось (табл. 4).

Клиническая реакция на введение препарата у всех больных была однотипной. При введении первых двух-трех инъекций интерферона у 85% больных развивался комплекс симптомов, по характеру напоминавший грипп. Первые признаки появлялись через 3,5-4 часа после введения, начинаясь с подъема температуры тела до 38,0-38,5°C. Это сопровождалось ознобом, жалобами на умеренно выраженные головные боли, ломоту в теле, в конечностях, общую слабость. Средняя длительность этих симптомов, как правило, находилась в интервале 6-8 ч. Озноб чаще всего продолжался до 1,5-2 ч. При выраженном гриппоподобном синдроме больному назначали парацетамол, индометацин. На следующий день самочувствие больных было таким же, как до введения препарата. Повторное введение интерферона сопровождалось развитием аналогичного симптомокомплекса. С 3-й инъекции реакции на интерферон значительно снижались или практически прекращались. При последую-

щих введениях препарата в день введения регистрировался субфебрилитет до 37,1-37,2°C у 50% больных. В этот период жалобы на легкие или периодически умеренные головные боли, слабость, боли в суставах, тяжесть в правом подреберье выявлялись у 30% больных. Развивавшийся симптомокомплекс побочных реакций не сопровождался обострением вирусного гепатита ни у одного человека, что не вызывало необходимости отмены препарата.

Активная репликация вируса до лечения в ПЦР определялась у всех больных основной и контрольной групп. По окончании курса лечения у 22 (73,3%) больных основной группы, получавших интераль, итог ПЦР-исследования был отрицательным, ДНК HBV не выявлялась. У 27 (100%) больных контрольной группы ДНК HBV оставалась положительной.

Приводим описание клинической картины и лабораторные данные больного, получавшего противовирусную терапию.

Больной К., 45 лет. Поступил в клинику 27.11.2009 г. Жаловался на слабость, сниженный аппетит, тошноту, боли в крупных суставах конечностей. Заболел 20.11.2009 г., когда стали отмечаться артралгии. В следующие дни присоединилась нарастающая слабость, снизился аппетит, после еды появлялась

Таблица 4. Результаты УЗИ-исследования у больных ХВГВ, получавших интераль и зэффикс (n=30)

Показатели УЗИ	До лечения	После лечения
- повышенной эхогенности	26/86,6%	9/30%
- диффузное изменение паренхимы	4/13,4	2/6,6%

тошнота. В день госпитализации появилась легкая желтуха, моча стала темного цвета. Из анамнеза выяснено, что больной раньше вирусным гепатитом никогда не болел.

При поступлении состояние средней тяжести, желтуха легкая. Живот был немного вздут, слегка болезненный при пальпации в области правого подреберья. Выявлено увеличение печени, нижний край, который на 2 см выступал из-под края реберной дуги, селезенка не пальпировалась.

При УЗИ выявлены признаки хронического гепатита и острого воспаления желчного пузыря.

Данные лабораторного обследования: общий билирубин крови 42 мкмоль/л, активность АЛТ 0,68 мккат, протромбиновый индекс 70%, тимоловая проба 9 ед., общий белок 60 г/л, альбумин 38%, гамма-фракция 24%, остальные тесты в норме. Серологические данные: в крови обнаружен HBsAg и анти-HBe. Маркеры вирусных гепатитов А, С и D не обнаружены. Больному было назначена базисная и дезинтоксикационная терапия.

Было проведено фиброскан-исследования для определения степени фиброза (F2). При дополнительном обследовании, по данным ПЦР, обнаружена ДНК HBV. В этой связи решено было начать лечение интерфероном интераль по 3 МЕ 3 раза в неделю. Продолжительность курса лечения в итоге составила 6 мес., больной переносил препарат удовлетворительно.

Через 2 недели интерферонотерапии больной отмечал улучшение в общем состоянии. Желтуха исчезла, немного уменьшились размеры печени. Общий билирубин нормализовался, активность АЛТ - до 0,12 мккат. Выписан 04.12.2009 г. на амбулаторное лечение, в дальнейшем наблюдался в поликлиническом отделении.

При первом контрольном посещении через 14 дней после выписки из стационара жалоб не предъявлял, отмечена легкая иктеричность склер, нижний край печени только на 1 см выступал из-под реберной дуги.

Данные лабораторного обследования: общий билирубин крови 20,5 мкмоль/л, активность АЛТ - 0,14 мккат, другие показатели в норме.

При повторном посещении через 6 мес. констатируется полная биохимическая ремиссия. По данным ИФА, у больного был обнаружен HBsAg, ДНК HBV в сыворотке крови не обнаружена.

В данном клиническом наблюдении представлен случай хронического вирусного гепатита В, который характеризовался тенденцией к выздоровлению. Применение Интераля позволило перевести больного на амбулаторное лечение, еще через 3 мес. отмечены клиническое выздоровление, нормализация биохимических и иммунологических показателей, элиминация вируса из крови, по данным ПЦР. Дальнейшее наблюдение боль-

ного подтвердило переход в интегративную фазу (носительства HBsAg).

Таким образом, наши исследования показали, что в результате применения комбинированной противовирусной терапии, основанной на использовании отечественных препаратов - рекомбинантного интерферона - альфа-2 (интераль) и зэффикса в стандартных дозах у больных ХГВ выявилась достоверная противовирусная эффективность с нормализацией основных биохимических показателей и удовлетворительной переносимости данной схемы лечения. Полная длительная ремиссия зарегистрирована у 73,6% больных. При этом побочные эффекты были минимальными.

ЛИТЕРАТУРА

1. New developments in antiviral therapy for chronic hepatitis B infection /R.A. Deman, R.A. Heijtnik, H.G. Niesters, S.W. Schalm // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1995. - Vol.30, N 1. - P. 100-105.
2. Niederau C., Nauert C, Gortert E. Treatment of chronic viral hepatitis with phospholipides and interferon. International multi center Study // *Gastroenterology.* - 1996. - Vol.112, N 2. - P. 1346.
3. On J-H., Laub O., Rutter W.: J. Hepatitis B virus gene function: The precore region the largest core antigen to cellular membranes and causes the secretion of the antigen // *Proc. Natl. Acad. Sci (USA).* - 1989. - Vol.83, N 7. -P. 1578-1582.
4. Perillo R.P., Tamburro C., et al. Low-dose titrable interferon-alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. - *Gastroenterology*, 1990, V. 109, №3, P. 908-911.
5. Relevance of unapparent co-infection by hepatitis B virus in alpha interferon-treated patients with hepatitis C virus chronic hepatitis / A.L. Zignego, R. Fontana, S. Puliti et al. // *J. Med.* - 1997. - Vol.19, N 3 - P. 313-318.

SUMMARY

Investigation of antiviral therapy efficiency (interal, zefix) in patients with chronic viral hepatitis B

G.Suranbaeva

"Preventive medicine" Research-production Association, Bishkek

In this work, estimation of antiviral efficiency of recombinant interferon-alfa-2 (interal) in the combination with zefix at treatment of patients with B chronic viral hepatitis, investigation of influence on main biochemical and immunological indicators and elucidation of tolerance and side effects of the medicine.

Поступила 22.02.2012

Иммунологические показатели организма овец при введении им живой аттенуированной вакцины против *M.agalactiae*

Ф.М.Кулибеков

Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, г. Казань

Успех профилактики и ликвидации инфекционных болезней животных, в том числе инфекционной агалактии овец и коз, во многом зависит от наличия эффективных в иммуногенном отношении вакцин.

Для борьбы с контагиозной агалактией овец и коз предложены в мире различные вакцины, в том числе живые аттенуированные и инактивированные формальдегидом [1, 2, 3]. Нами был впервые в условиях Азербайджанской Республики, получен аттенуированный штамм А-319 *M. Agalactiae* [4]. Нами же было установлено, что вирулентный штамм 8899 *M. agalactiae*, пассированный 25 раз на развивающихся куриных эмбрионах утрачивает свою вирулентность и сохраняет иммуногенность [5]. Новый аттенуированный штамм А-319 *M. agalactiae* зарегистрирован нами как вакцинный.

Целью настоящих исследований явилось изучение некоторых показателей иммуногенеза при вакцинации овец против агалактии с применением живой аттенуированной вакцины из штамма А-319 *M. agalactiae*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Опыты проводили в двух сериях. В первой серии в опыт были взяты 9 гол. взрослых овец, которых разделили на 3 группы.

Первая группа животных служила контролем, второй группе вакцину вводили в дозе 20 мл, третьей - 25 мл. В этой серии опытов определяли показатели естественной резистентности на 10, 20 и 30 сутки после введения им вакцины.

Фагоцитарную активность нейтрофилов проводили по С.А.Кост и М.И.Стенко (1974). В качестве тест-микроба использовали *Staphylococcus aureus*, шт.209 с наличием 2 млрд клеток в 1 мл. Фагоцитарную способность нейтрофилов определяли по показателям фагоцитоза: фагоцитарной активности нейтрофилов; фагоцитарному индексу, фагоцитарному числу и фагоцитарной емкости.

Лизоцимную активность сыворотки крови определяли по И.Ф.Храбустровскому и Ю.М.Маркову в модификации Украинского научно-исследовательского института экспериментальной ветеринарии (1985).

Во второй серии опыты проводили на 12 взрослых овцах, разделенных на 3 группы по 4 гол. каждой. Овцам первой группы вакцину из аттенуированного штамма А-319 вводили в дозе 20 мл, второй группы - в дозе 25 мл, третья группа животных служила контролем. В этой серии опытов в периферической крови определяли уровень специфических антител с помощью реакции агглютинации по общепринятой ме-

Таблица 1. Показатели естественной резистентности овец первой серии опытов

Группа животных	Фагоцитарная активность, %	Фагоцитарное число, ед.	Фагоцитарный индекс	Фагоцитарная емкость, 10 ⁹ /л	Лизоцимная активность
Через 10 сут опыта					
1	63,29±1,53	5,22±1,63	9,50±1,81	53,64±5,92	46,27±5,75
2	65,54±1,42	6,20±0,21	9,46±0,21	50,37±3,98	46,18±2,36
3	56,72±1,31	4,69±1,41	9,12±1,40	44,5±5,46	42,97±4,05
Через 20 сут опыта					
1	63,29±1,53	5,22±1,63	9,50±1,81	53,64±5,92	46,27±5,75
2	67,62±2,56	6,36±0,65	9,48±0,18	52,93±6,97	46,41±6,34
3	54,43±1,31	4,12±0,76	8,74±1,23	38,06±3,54	38,81±0,45
Через 30 сут опыта					
1	65,54±1,42	6,20±0,21	9,48±0,21	50,37±3,98	46,18±2,36
2	67,62±2,56	6,36±0,65	9,48±0,18	52,97±6,97	46,41±6,34
3	53,16±1,87	3,97±0,43	8,65±0,12	31,62±2,41	30,50±2,41

Таблица 2. Результаты определения титра антител в сыворотке крови овец, иммунизированных *M. agalactiae*

№ живот-ных	РА				ИФА			
	Дни исследований после иммунизации							
	5	10	15	25	5	10	15	25
Овцам вакцину вводили в дозе 20 мл (первая группа)								
1	1:32	1:32	1:64	1:64	1:64	1:64	1:128	1:256
2	1:32	1:64	1:64	1:128	1:64	1:64	1:128	1:128
3	1:16	1:32	1:32	1:128	1:32	1:64	1:128	1:256
4	1:32	1:32	1:32	1:64	1:64	1:64	1:128	1:256
Овцам вакцину вводили в дозе 25 мл (вторая группа)								
1	1:32	1:64	1:64	1:128	1:64	1:128	1:128	
2	1:32	1:64	1:64	1:128	1:64	1:128	1:128	
3	1:32	1:32	1:64	1:128	1:64	1:64	1:128	
4	1:32	1:64	1:64	1:128	1:64	1:128	1:128	

тодике и с применением иммуноферментного анализа (ИФА) по методике, разработанной нами [6]. Наставление по применению набора для определения в ИФА специфических антител в сыворотке крови овец больных инфекционной агалактией и вакцинированных против этой болезни утверждено начальником Госветслужбы при МСХ Азербайджанской Республики С.И.Рустамовой 20 июня 2011 года. Содержание Т- и В-лимфоцитов в периферической крови определяли методом спонтанного розеткообразования Е-РОК в описании И.П.Кондрахина (1985) [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Клинические наблюдения показали, что введение вакцин в дозе 25 мл наблюдали повышение температуры на 1-2 градуса, прихрамывание, снижение аппетита. Указанные явления исчезали к 5-7 дню.

Параметры естественной резистентности животных первой серии опытов представлены в таблице 1.

Из таблицы следует, что введение вакцины в дозах 20 и 25 мл вызывает изменение показателей естественной резистентности, особенно в положительную сторону в группе овец, которым вакцину вводили в дозе 20 мл. Эти данные показывают положительную

тенденцию влияния вакцины в качестве активного иммуногена, что было подтверждено во второй серии опытов, в которой определяли уровень специфических антител и содержание Т- и В-лимфоцитов.

Из таблицы 2 видно, что однократное введение животным вакцины из штамма А-319 *M. agalactiae* вызвало у них индукцию противомикоплазменных антител. Специфические антитела в сыворотке крови животных обнаруживались уже на 5-й день после введения антигена в организм, содержание которых в дальнейшем постепенно увеличивалось и к 10-15 дню титр в реакции агглютинации составлял 1:32-1:64, а в иммуноферментном анализе они выявлялись в титрах 1:64-1:128. Следует отметить, что дозы вакцины равной 20 мл и 25 мл по интенсивности влияния на степень иммуногенеза особо не отличаются, но тем не менее эти данные позволяют высказать мнение об оптимальности вакцины иммунизирующей в дозе 20 мл. В последующем это мнение подтвердилось при определении количественной ха-

Таблица 3. Результаты определения розеткообразующих клеток (Е-РОК) в периферической крови овец иммунизированных вакциной А-319 *M. agalactiae*

Группа животных	Кол-во живот-ных	Количество клеток Е-РОК				
		до имму-низации	после иммунизации через (дней)			
			5	10	15	25
I - контроль	3	41,70±1,37	42,26±1,10	42,34±1,12	43,07±1,24	42,01±1,32
II - доза вакцины 20 мл	3	42,19±1,39	47,24±3,21	57,47±6,60	49,26±4,42	44,24±2,27
III - доза вакцины 25 мл	3	41,17±1,37	46,44±4,26	52,36±5,57	47,44±3,72	43,26±2,46

рактеристики розеткообразующих клеток (Е-РОК) в периферической крови вакцинированных овец.

Из данных таблицы 3 видно, что динамика изменения количества розеткообразующих клеток указывает о полноценном иммунологическом ответе организма овец, на введение им живой аттенуированной вакцины из штамма А-319 *M. agalactiae*. При этом увеличение количества иммунокомпетентных клеток сопровождалось повышением титра специфических антител.

Заключение. Установлено, что вакцина А-319 *M. agalactiae* в дозах 20-25 мл индуцирует выработку специфических противомикоплазменных антител в высоких титрах с 5-10 дней после иммунизации овец. Иммунологическая перестройка в организме вакцинированных овец сопровождается увеличением количества иммунокомпетентных Т- и В-клеток, увеличение которых коррелирует с динамикой антителообразования и повышением показателей естественной резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lambert, M. Assessment of a live attenuated vaccine against *Mycoplasma agalactiae* / Lambert M. // Contagious agalactia and other mycoplasmal diseases of small ruminants. - 1987. - P. 71-76.
2. Aarabi, I. Determination of the viability at +4C of freeze-dried attenuated live *agalactiae* vaccine / Aarabi I., Vand Yoosefi J. // Arch. Inst. Razi, 1990. - N 41. - P. 58-61.
3. Consenti, B. Profilassi dell'agalassia contagiosa degli ovi-caprini

/ Consenti B., Montagna C.O. // ODV Obiettivi Doc. Veter. - 1989. - T. 10. -N 5. - P. 31-33.

4. Кулибеков, Ф.М. Изучить эпизоотологию, усовершенствовать методы специфической профилактики и диагностики агалактии мелкого рогатого скота / Ф.М.Кулибеков, Г.Г.Дильбази, М.М.Фарзалиев // Отчет заключительный Азербайджанского научно-исследовательского ветеринарного института. - Баку, 1990.

5. Кулибеков, Ф.М. Аттенуация возбудителя инфекционной агалактии овец и коз / Ф.М.Кулибеков // Ветеринарный врач. - Казань, 2011. - №1. - С.12-13.

6. Кулибеков, Ф.М. Разработка метода иммуноферментного анализа для обнаружения специфических антител к *M. agalactiae* овец и коз / Ф.М.Кулибеков // Ветеринарный врач. - Казань, 2011. - №3. - С.11-13.

7. Кондрахин, И.П. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии: Справочник / И.П.Кондрахин, Н.В.Курилов, А.Г.Малохов и др. - М.: Агропромиздат, 1985. - 287 с.

SUMMARY

Sheep immunological parameters at using live attenuated vaccine against *M.agalactiae* F.Gulubayov

Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan

А-319 *M. agalactiae* vaccine was identified to induce specific antibodies production against mycoplasma at 5-10 days at sheep immunization. Vaccinated sheep immunity rearrangement is accompanied by increasing of immunocompetent T- and B-cells number, which correlates with antibodies production and natural resistance enhancement.

Поступила 24.02.2012

Влияние комплексной терапии у детей с бронхиальной астмой на иммунный статус полости рта

С.М.Алескерова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) аллергические заболевания в различных регионах земного шара по распространенности и неуклонной тенденции к дальнейшему росту занимают одно из ведущих мест, особенно среди детского населения. Важно также отметить, что отсутствие полноценных данных и четких представлений об изменениях состояний органов и тканей полости рта, о динамике изменений биохимических показателей ротовой жидкости у детей с аллергическими заболеваниями до и в динамике проводимых лечебно-профилактических мероприятий затрудняет диагностику эффективности различных лекарственных средств, как на начальных этапах, так и в более отдаленные сроки наблюдений [1, 2, 3, 4].

Научные исследования и их результаты представляют снижение общей сопротивляемости организма, обусловленное нарушением иммунологической реактивности органов и тканей полости рта, дефицитом антиоксидантов, увеличением уровня перекисного окисления липидов, уменьшением скорости слюноотделения, снижением минерализующего потенциала слюны как основные факторы риска развития кариеса, некариозных поражений временных и постоянных зубов, зубочелюстных аномалий, поражения тканей пародонта и слизистой оболочки рта у детей с аллергическими заболеваниями [5, 6, 7].

Все это обуславливает и требует решения одной из актуальных задач современной медицины, которой продолжает оставаться разработка новых лекарственных средств и эффективных методов терапии для лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний у детей и подростков с аллергическими заболеваниями на основе изучения функционального состояния органов и тка-

ней полости рта [8, 9].

Целью исследования было разработать комплексную программу лечения и профилактики заболеваний полости рта у детей с бронхиальной астмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. С целью выполнения поставленных задач 79 детей и подростков, больных бронхиальной астмой и проходивших курс базовой терапии на базе Детской Клинической больницы № 6, были разделены на четыре группы: первая группа - 18 больных, которым назначалась чистка зубов пастами "Colgeit" и "Parodontax" одновременным приемом таблеток Кальций -3ДНикомед; во второй группе 20 больным после снятия зубных отложений назначали чистку зубов пастой "Parodontax", прием таблеток Кальций -3ДНикомед и полоскание полости рта настойкой чабреца; в третьей группе, которую составили 20 детей и подростков, в отличие от предыдущей группы вместо настойки применяли масло чабреца "Keklik yağı"; в четвертую группу вошли пациенты которым назначался комбинированный фитопрепарат "Teabronx".

В ротовой жидкости пациентов всех групп определяли содержание малонового диальдегида (МДА), отражающего функциональное состояние системы антиоксидантной защиты и супероксиддисмутазы. Для определения содержания МДА использовали спектрофлуориметрический метод, с помощью которого исследовали окрашенный комплекс, образованный при реакции МДА с тиобарбитуровой кислотой (Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуев Л.Н., 1987).

Содержание иммуноглобулинов А, М, G в смешанной слюне до лечения и в определенные сроки после комплексной терапии определяли с помощью метода радиальной иммунодиффузии по Манчини. Материалом для исследований служила смешанная слюна, собранная натощак путем сплевывания в стерильные пробирки.

Статистические методы исследования включали методы вариационной статистики (определение средней арифметической величины - M, их стандартной ошибки - m, критерия значимости Стьюдента - t, степени достоверности различий - p. Статистическая обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0)

Таблица 1. Изменение показателей МДА и СОД в полости рта больных бронхиальной астмой до и после лечения

Группы обследованных	МДА			СОД		
	до лечения	после лечения	$P_{до}$	до лечения	после лечения	$P_{до}$
Группа 1 (n=18)	0,39 ± 0,009	0,31 ± 0,006	0,001	27,5 ± 1,19	32,1 ± 1,05	0,01
Группа 2 (n=20)	0,36 ± 0,011	0,33 ± 0,009	0,05	26,8 ± 1,04	29,6 ± 0,62	0,05
Группа 3 (n=20)	0,34 ± 0,007	0,23 ± 0,006	0,001	27,2 ± 0,88	37,5 ± 1,04	0,001
Группа 4 (n=21)	0,39 ± 0,014	0,19 ± 0,009	0,001	28,3 ± 1,35	39,1 ± 1,31	0,001

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. При первичном биохимическом исследовании ротовой жидкости у пациентов всех клинических групп было выявлено высокое содержание МДА с $0,34 \pm 0,007$ до $0,39 \pm 0,009$ нмоль/мл, а активность супероксиддисмутазы (СОД) ротовой жидкости при бронхиальной астме снижена. В ходе биохимических исследований был выявлен рост активности антиоксидантного фермента наиболее выраженный в третьей и четвертой группах детей и подростков с фоновой аллергической патологией, которым в ходе лечебно-профилактических мероприятий назначались масло чабреца и комбинированный фитопрепарат на его основе. выраженные антиоксидантные свойства данных препаратов подтверждаются полученными данными. Так отмечены незначительное снижение в смешанной слюне содержания малонового диальдегида (нмоль/мл) с $0,36 \pm 0,011$ до $0,33 \pm 0,009$ и маловыраженное увеличение содержания супероксиддисмутазы с $26,8 \pm 1,04$ до $29,6 \pm 0,62$ как во второй, так и в первой группах - МДА с $0,39 \pm 0,009$ до $0,31 \pm 0,006$ и СОД с $27,5 \pm 1,19$ до $32,1 \pm 1,05$ (табл. 1). При проведении клинико-лабораторных исследований установлено интенсивное нарастание уровня МДА и снижение уровня и активности СОД в слюне обследуемых больных по мере повышения степени тяжести бронхиальной астмы.

Выраженные изменения показателей в смешанной слюне дезактивации процессов свободнорадикального окисления и усиления антиоксидантной защиты - достоверное уменьшение концентрации малонового диальдегида с $0,34 \pm 0,007$ до $0,23 \pm 0,006$ и повышение уровня супероксиддисмутазы с

$27,2 \pm 0,88$ до $37,5 \pm 1,04$ выявлены в третьей группе ($p < 0,001$). Содержание малонового диальдегида более значительно по сравнению с другими группами снижается соответственно после проведения лечебно-профилактических мероприятий с применением комбинированного растительного препарата "Teabronx". Так, если средние значения показателя МДА в начале исследований незначительно отличаются от таковых в контрольных группах, то уже на начальных этапах после лечения они сравнительно ниже. Для больных данной группы было характерно повышенная антиокислительная активность слюны что выражалось в достоверном повышении активности и уровня супероксиддисмутазы, по сравнению с другими группами $39,1 \pm 1,31$ против $37,5 \pm 1,04$ в третьей и $29,6 \pm 0,62$ во второй группах, и выраженном уменьшении содержания первичных продуктов перекисного окисления липидов - малонового диальдегида ($0,19 \pm 0,009$ против $0,23 \pm 0,006$ нмоль/мл в третьей и $0,33 \pm 0,009$ во второй группах) ($P < 0,001$). Таким образом, после терапии с применением комбинированного фитопрепарата в комплексном лечении воспалительных заболеваний тканей полости рта у детей и подростков с бронхиальной астмой отмечены более выраженные снижение в смешанной слюне концентрации малонового диальдегида и увеличение активности и уровня супероксиддисмутазы.

Определенный характер изменений выявлялся при выявлении содержания иммуноглобулинов IgA, IgG и s-IgA в смешанной слюне больных бронхиальной астмой до и после проведения лечебных мероприятий с применением различных методов медикаментозной терапии, базирующейся в основ-

Таблица 2. Изменение показателей IgG в смешанной слюне при применении различных лекарственных средств

Группы обследованных	до лечения	после лечения	P _{до} <	Спустя 3 месяца	P _{до} <	P _{после} <
Группа 1 (n=18)	0,042 ± 0,001	0,039 ± 0,001	0,001	0,040 ± 0,001	-	0,05
Группа 2 (n=20)	0,045 ± 0,001	0,037 ± 0,001	0,001	0,039 ± 0,001	0,001	-
Группа 3 (n=20)	0,045 ± 0,001	0,035 ± 0,001	0,001	0,033 ± 0,001	0,001	0,05
Группа 4 (n=21)	0,047 ± 0,001	0,041 ± 0,001	0,001	0,042 ± 0,001	0,001	-

ном на средствах растительного происхождения. В первой группе динамика показателей местного иммунитета свидетельствует о том, что применение зубных паст, обладающих противовоспалительным действием, способствует снижению уровня иммуноглобулина IgG, но наиболее низкие значения по данному фактору наблюдались в группе детей и подростков с бронхиальной астмой, которым в комплексную терапию были включены аппликации масла чабреца (табл. 2). (0,041 ± 0,001 г/л в четвертой и 0,035 ± 0,001 г/л в третьей группе) (P<0,001).

При статистическом анализе полученных результатов было выявлено, что уровень изучаемого иммуноглобулина после осуществления лечебных мероприятий в третьей группе снизился с 0,045±0,001 до 0,035±0,001 г/л (P<0,001), тогда как в четвертой группе, несмотря на позитивные изменения, выявлялись достоверные различия в показателях, т.е. определялись более высокие значения. В ходе лечебно-профилактических мероприятий после применения натуральных растительных препаратов наблюдалась нормализация (P <0,01) уровня IgA во всех возрастно-половых группах детей и подростков, получающих курс базовой терапии по поводу бронхиальной астмы, но на третий месяц его содержание все таки приближа-

лось к исходному уровню, что более выражено прослеживалось в первой и второй группах обследуемых (табл. 3).

Так после применения масла чабреца в качестве аппликаций на десну уровень IgA возрастает (от 0,026 ± 0,002 г/л до 0,034 ± 0,001 г/л) у детей с бронхиальной астмой непосредственно после лечения и сохраняется примерно на уровне, превышающим показатели до начала лечебно-профилактических мероприятий (0,030 ± 0,001 г/л) (P<0,001). В группе сравнения на фоне традиционной базисной и местной терапии отмечается лишь незначительное повышение уровня IgA на протяжении всего периода наблюдения и в особенности в более отдаленные сроки. После проведения курсового лечения лечебно-профилактическими зубными пастами в первой группе и настойкой чабреца во второй содержание изучаемого иммуноглобулина в смешанной слюне у детей и подростков с бронхиальной астмой составило в среднем 0,023 ± 0,001 г/л и 0,026 ± 0,001, соответственно (P<0,05), т.е. изменилось незначительно по сравнению с показателями до лечения. Подобная тенденция по вышеуказанным группам наблюдалась и в более отдаленные сроки исследований, так показатели по данному иммуноглобулину на 3-й месяц исследований составили 0,022 ± 0,001 г/л - в пер-

Таблица 3. Состояние иммунитета полости рта у детей с бронхиальной астмой на фоне проводимой терапии (IgA)

Группы обследованных	до лечения	после лечения	P _{до} <	Спустя 3 месяца	P _{до} <	P _{после} <
Группа 1 (n=18)	0,021 ± 0,001	0,023 ± 0,001	-	0,022 ± 0,001	-	-
Группа 2 (n=20)	0,024 ± 0,001	0,026 ± 0,001	0,05	0,024 ± 0,001	-	-
Группа 3 (n=20)	0,026 ± 0,002	0,034 ± 0,001	0,001	0,030 ± 0,001	0,05	0,001
Группа 4 (n=21)	0,027 ± 0,001	0,033 ± 0,001	0,001	0,030 ± 0,001	0,01	0,01

Таблица 4. Изменение показателей s-IgA

Группы обследованных	до лечения	после лечения	$P_{до}$ <	Спустя 3 месяца	$P_{до}$ <	$P_{после}$ <
Группа 1 (n=18)	0,40 ± 0,016	0,53 ± 0,014	0,001	0,39 ± 0,012	-	0,001
Группа 2 (n=20)	0,39 ± 0,007	0,43 ± 0,006	0,001	0,42 ± 0,006	0,001	-
Группа 3 (n=20)	0,43 ± 0,018	0,59 ± 0,015	0,001	0,41 ± 0,014	-	0,001
Группа 4 (n=21)	0,42 ± 0,015	0,60 ± 0,011	0,001	0,56 ± 0,010	0,001	0,05

вой группе и $0,024 \pm 0,001$ г/л - во второй.

Таким образом наличие фоновой патологии, в частности бронхиальной астмы, сопровождается у детей выраженными изменениями иммунологического статуса и антиоксидантной системы тканей и органов полости рта. При этом применение растительных лекарственных препаратов приводит к позитивным изменениям в иммунном статусе детей с бронхиальной астмой и оказывает модулирующее влияние на все его звенья, где особо хотелось бы подчеркнуть повышение уровня s-IgA, и особенно выражено полученный положительный эффект сохраняется в течение 3 месяцев после лечебных мероприятий при внедрении препаратов на основе представителя семейства пряно-ароматических растений - чабреца (табл. 4).

Установлено достоверное повышение у детей и подростков с бронхиальной астмой содержания в слюне IgA во всех исследуемых группах, что свидетельствовало о повышении иммунологической реактивности органов и тканей полости рта. Последнее подтверждалось достоверным снижением в слюне уровня данного иммуноглобулина уже на начальных этапах лечения при применении растительных препаратов. Так в четвертой группе, где больным назначался комбинированный препарат на основе чабреца, уровень секреторного IgA повысился с $0,42 \pm 0,015$ г/л до $0,60 \pm 0,011$ г/л ($P < 0,001$), при этом необходимо отметить нормализацию функционального состояния местного иммунитета и в более отдаленные сроки наблюдений, через три месяца показатель по изучаемому фактору составил $0,56 \pm 0,010$ г/л. Полученные в результате научных исследований данные свидетельствуют об иммунном дефиците полости рта у детей и подростков с различной степенью течения фоновой аллергической пато-

логии и свидетельствуют о повышении функциональной активности гуморального звена иммунитета при применении растительных лекарственных препаратов на основе чабреца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализ результатов биохимических исследований полости рта больных с бронхиальной астмой выявил характерные для них изменения местного иммунитета и антиоксидантных свойств ротовой жидкости, а также позволил определить механизмы и эффективность противовоспалительного действия различных мединкамезозных средств природного происхождения, лучшие из которых позволили улучшить качество и сократить сроки лечения заболеваний полости рта детей и подростков с фоновой аллергической патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: медицина, 2003. - 320 с.
2. Максимовский Ю.М., Чиркова Т.Д., Фролова Т.А., Бирюкова Т.М., Ульянова М.А., Стеценко О.Н., Кулаков А.В., Мазуров А.В., Ульянова Л.И. Клинико-иммунологические особенности патогенеза катарального гингивита // Стоматология. 2003. - № 3. - С. 24 - 27.
3. Bloniarz J., Rahama M., Zazeba S. Influence of carcinogenesis in the oral cavity on the level of some bioelements in the saliva. // Roczn. Panstw. Zakl. Hig. -2003. -Vol. 54. - P. 295300.
4. Gaspars B., Masera A., Skaleric U. Immunolocalization of inducible nitric oxide synthase in localized juvenile periodontitis patients. // J. Connect Tissue Res. - 2002. - Vol. 43 (2-3). - P. 413-418.
5. Супатаева Т.У., Кугтубаева К.Б. Изменения ротовой жидкости у детей с аллергическими заболеваниями // Аллергология и иммунология (Москва). - 2007. - Т.8, №1. - С. 31
6. Sreebny L.M. Saliva in health and disease: an appraisal and update // Int. Dent. 2000. - Vol. 50, N 3. - P.140 - 161.
7. Won S., Kho H., Kim Y. et.al. Analysis of residual saliva and minor salivary gland secretions // Arch. Oral. Biol. 2001. - Vol. 46, N 7. - P. 619 - 624.
8. Грудянов А.И., Овчинникова В.В., Серебрякова Л.Е. Соотношение между перекисным окислением липидов слюны и местное лечение пародонтита гелем диклорана. // Стоматология . 2002. - №4. - С.31-34.
9. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // Аллергия, астма и клин, иммунология. - 2000. - № 1. - С.9- 16.

SUMMARY

Influence of complex therapy on the immune status of oral cavity at children with bronchial asthma

S.Aleskerova

Azerbaijan Medical University, Baku

Results of laboratory studies in children and adolescents with asthma and divided into four groups according to the applicable health care facilities have established a significant role of factors of free-radical oxidation and antioxidant protection and immune reactivity of organs and tissues of the mouth in the occurrence and development of periodontal disease. Based on statistical analysis of the data in integrated treat-

ment and prevention of inflammatory and destructive periodontal disease, developing on a background of asthma, path-genetically justified the use of herbal products on the basis of thyme, inhibiting the processes of free radical oxidation, stimulate the immune and repair processes.

Thus, the study states antioxydate system and immune protection factors in children and adolescents with allergic pathology revealed a high curative and preventive efficacy of oil of thyme "Keklik yagi" and combined herbal-medicine "Teabronx" in treatment and prevention of dental diseases.

Поступила 14.03.2012

Патогенетические варианты течения субклинических инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у беременных женщин

Ш.Н.Алиева, М.К.Мамедов

НИИ акушерства и гинекологии, Национальный центр онкологии, г.Баку

Ранее серологически обследовав сыворотки крови живущих в г. Баку 1782 беременных женщин на наличие серологических маркеров инфицирования вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), мы установили, что эти маркеры присутствовали в 46 (2,6%) и 66 (3,7%) сыворотках, причем еще в 9 (0,5%) сыворотках эти маркеры выявились одновременно [1].

Сравнив эти показатели с аналогичными показателями, ранее определенными нами у группы здоровых жителей (безвозмездных доноров крови) г.Баку, мы убедились в том, что частоты выявления указанных маркеров инфицирования ВГВ и ВГС среди беременных женщин не имели статистически устойчивых отличий от частоты выявления этих же маркеров у безвозмездных доноров крови [2].

Учитывая, что наличие этих инфекций у беременных женщин может выступать в качестве фактора, способного так или иначе, влиять на течение и исход беременности, мы поставили перед собой цель определить у инфицированных ВГВ и ВГС беременных преобладающие клинико-патогенетические варианты течения соответствующих инфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Не располагая результатами детального клинико-инструментального и морфологического обследования указанных женщин, мы были лишены возможности достаточно обоснованно определить у них те или иные формы течения указанных гепатотропных инфекций, предусмотренные современной классификацией хронических гепатитов В и С [3].

Однако поскольку при проведении серологического исследования все 121 оказавшиеся позитивными сыворотки были биохимически исследованы и в них были определены активность аминотрансфераз и концентрация билирубина (БР), мы попытались путем

ретроспективного сопоставления этих биохимических показателей крови определить у беременных женщин имеющиеся у них патогенетические варианты течения ВГВ- и ВГС-инфекций.

В частности, мы идентифицировали четыре таких варианта течения этих инфекций: иннаппарантный, гиперферментемический, билирубинемический и гипербилирубинемический [4].

К иннаппарантному варианту отнесли те случаи инфекций, при которых в сыворотке отсутствовали изменения указанных биохимических показателей, т.е. случаи, патогенетически близкие к состоянию "здорового" вирусоносительства (при ВГВ-инфекции), и бессимптомной форме ВГС-инфекции.

Гиперферментемический вариант идентифицировали по повышению активности АлАТ или/и АсАТ, но без повышения уровня БР, т.е. как случаи субклинического течения инфекции.

Билирубинемическим вариантом течения считали те случаи, при которых, наряду с повышением активности АлАТ и АсАТ, выявлялось и повышение уровня БР, но не превышавшее 50 мМ/л, при котором симптом желтухи обычно визуально не проявляется.

К гипербилирубинемическому варианту отнесли те случаи течения инфекций, при которых выявлялось значительное повышение, превышающее 50 мМ/л. Очевидно, что этот вариант мог бы считаться основой желтушных форм течения гепатита. Однако учитывая, что среди вовлеченных в наше наблюдение женщин случаи выраженной желтухи отсутствовали, мы отказались от такой трактовки этого варианта.

Три последних варианта отличались от иннаппарантного тем, что развитие этих вариантов сопровождалось выраженной в различной степени дисфункцией печени, обнаруживаемой биохимическими методами исследования крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Частоты регистрации указанных выше патогенетических вариантов течения ВГВ- и ВГС-инфекций у беременных женщин представлены в таблице.

При сравнении у инфицированных ВГВ и ВГС беременных женщин соотношения различных патогенетических вариантов надо отметить три существенных момента.

Таблица. Частоты выявления различных патогенетических вариантов течения ВГВ-инфекции, ВГС-инфекции и смешанной (ВГВ+ВГС) инфекции у беременных женщин

Патогенетические варианты течения	ВГВ-инфекция (n=46)	ВГС-инфекция (n=66)	Смешанная инфекция (n=9)
Инаппарантный	60,9%	74,2%	44,4%
Гиперферментемический	30,4%	21,2%	33,3%
Билирубинемический	6,5%	4,5%	22,2%
Гипербилирубинемический	2,2%	0	0

Во-первых, у женщин как с ВГВ-инфекцией, так и с ВГС-инфекцией соотношение частоты регистрации инаппарантного варианта и общей частоты регистрации вариантов, протекавших с дисфункцией печени оказалось достаточно близким, и инаппарантный вариант составлял более половины всех случаев.

Данный факт мы связали с существованием определенного сходства тех звеньев патогенеза этих инфекций, которые связаны с иммуноопосредованными механизмами повреждения гепатоцитов [5].

Во-вторых, у женщин с ВГВ-инфекцией патогенетические варианты, сопровождавшиеся изменением биохимических показателей крови регистрировались заметно чаще, чем у женщин с ВГС-инфекцией.

В то же время, у женщин со смешанной инфекцией, обусловленной двумя гепатотропными вирусами инаппарантный вариант был отмечен меньше, чем в половине всех случаев - у них преобладала частота регистрации патогенетических вариантов, при которых обнаруживались биохимические признаки дисфункции печени.

При этом повышение уровня БР наиболее часто выявлялось у женщин со смешанной инфекцией, а у женщин с ВГВ-инфекцией примерно в два раза чаще, чем у женщин с ВГС-инфекцией.

В-третьих, если у женщин с ВГС-инфекцией выявлялась лишь умеренная гипербилирубинемия, то у женщин с ВГВ-инфекцией были выявлены и случаи выраженной гипербилирубинемии.

Данное обстоятельство позволило нам полагать, что гепатотропные инфекции у беременных протекают в желтушной форме достаточно редко, а у основной части

беременных, инфицированных как ВГВ, так и ВГС они протекают в субклинических формах. При этом, более, чем у половины таких женщин эти инфекции протекают без повышения активности "печеночных" ферментов и без использования соответствующих серологических методов не поддаются выявлению.

Возможно, что эта закономерность является следствием наличия у беременных женщин физиологической иммунодепрессии, на фоне которой интенсивность иммунозависимого повреждения гепатоцитов остается невысокой, не приводя к гиперферментемии [6].

С другой стороны не исключено, что эта закономерность является лишь частным проявлением, отмечаемой и в общей популяции населения, тенденции к преобладанию субклинических форм течения этих инфекций над клинически манифестными.

Во всяком случае, независимо от причин отмеченной нами закономерности, поступающие в родовспомогательные учреждения беременные женщины с субклиническими формами ВГВ- и ВГС-инфекций могут выступать в качестве источников распространения соответствующих вирусов, не менее важных, чем женщины с клинически манифестными вирусными гепатитами. Более того, оставаясь клинически невыявленными, они могут таить в себе даже большую эпидемиологическую опасность, нежели больные гепатитами В и С.

Это обстоятельство ставит на повестку дня весьма важный в практическом отношении вопрос об обеспечении высокого качества не только биохимического, но и серологического обследования беременных на инфицированность ВГВ и ВГС, которое должно

проводиться только с помощью достаточно чувствительных лабораторных методов. В противном случае может регулярно возникать ситуация, когда инфицированные беременные женщины поступают в родильные отделения, не будучи информированы о наличии у них инфекции. Отсутствие же такой информации может приводить к довольно опасным, в эпидемиологическом отношении, последствиям.

И, наконец, отчетливое преобладание частоты течения этих инфекций в субклинических формах над частотой их течения в клинически манифестных формах не снижает значимости вопроса о выборе рациональной тактики наблюдения за инфицированными беременными женщинами в дородовой и, особенно, предродовой периоды, поскольку данный контингент женщин нуждается в более тщательном биохимическом мониторинге состояния печени. Однако данный вопрос нуждается в специальном изучении, поскольку характер влияния субклинических ВГВ- и ВГС-инфекций все еще до конца не исследован.

Таким образом, обе гепатотропные инфекции у беременных женщин более, чем в половине случаев протекают инapparантно и не сопровождаются повышением в крови концентрации билирубина и активности "печеночных" ферментов. Соответственно, без использования соответствующих серологических методов патогенетическая значимость этих инфекций оценке не поддается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Ш.Н., Дадашева А.Э., Магомедли А.Ю., Мамедов М.К. Эпидемиологические и вирусологические параметры субклинических инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у беременных женщин, живущих в г.Баку. // Биомедицина, 2011, N.4, с.39-41.
2. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Современные показатели интенсивности циркуляции вирусов, возбудителей гепатотропных инфекций, среди населения г.Баку. // Биомедицина, 2011, N.3, с.3-12;
3. Рахманова А.Г., Яковлев А.А. Хронические вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция. СПб.: Изд-во ВВМ, 2011, 164 с.
4. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Патогенетическая характеристика гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2012, N.1, с.55-58;
5. Viral hepatitis. Eds. H.Thomas, S.Lemon, A.Zuckerman. 3-th ed. Malden-Oxford-Victoria: Blackwell Publ., 2005, 876 P.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев: Полиграф Плюс, 2006, 479 с.

SUMMARY

Pathogenetical variants of the course of subclinic infections caused with hepatitis B and C viruses among pregnant women

Sh.Aliyeva, M.Mamedov

Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, National Center of Oncology, Baku

The authors compared results of biochemical testing of blood serums received from pregnant women infected with hepatitis B and hepatitis C viruses (HBV and HCV) and determined correlation between basic pathogenetical variants of HBV- and HCV-infections course. Such comparison frequencies registration of different pathogenetical variants of both infections among pregnant women demonstrated that inapparant variant of these infections course were registered more often than other three variants.

Поступила 15.03.2012

Отдаленные результаты изолированного и сочетанного применения тимозина-альфа1 при лечении больных хроническим гепатитом В

Х.Ф.Ахмедбейли, М.К.Мамедов, А.Э.Дадашева, С.М.Сафарова

Центральная больница нефтяников, Национальный центр онкологии,
Республиканский центр по борьбе со СПИД, г.Баку

Еще в 2001 г в небольшом клиническом наблюдении за больными хроническим гепатитом В (ХГВ) нами было показано, что применение тимозина-альфа 1 (Та1) в форме лекарственного препарата "задаксин" в сочетании с препаратом "роферон-А" (альфа-2а-интерфероном) позволяло заметно повысить частоту регистрации непосредственного терапевтического эффекта у этих больных [1].

Позднее в другом наблюдении, в котором для лечения больных ХГВ, имевших противопоказания к назначению препаратов интерферона, использовалась комбинация Та1 и ламивудина (ЛАМ), нами было отмечено, что такая комбинация позволяла получить терапевтический эффект с частотой, превосходящей таковую при применении комбинации роферона-А и ЛАМ [2]. Заметим, что высокая эффективность такой комбинации при лечении больных ХГВ примерно в тот же период была отмечена и другими исследователями [3].

В дальнейшем в наших наблюдениях для лечения больных ХГВ Та1 использовался в режиме монотерапии, а также в комбинации с препаратами альфа-интерферона и ЛАМ. Часть результатов, полученных в наших наблюдениях ранее была обобщена, проанализирована и опубликована [4, 5].

В настоящем сообщении приведены данные, отражающие основные результаты наших собственных клинических наблюдений, проведенных в Центральной больнице нефтяников и Мемориальной клинике Н.Туси в Азербайджане за период с 2005 г до конца 2011 г и посвященных оценке эффективности изолированного и комбинированного

применения Та1 для лечения первичных (т.е. ранее не получавших какую-либо противовирусную терапию) больных ХГВ.

Лечение больных ХГВ задаксином проводили по 4-м программам. Лечение в режиме монотерапии проводили больным, имевшим не менее 5 предикторов получения хорошего терапевтического эффекта. Больным, не имевшим достаточного числа таких предикторов назначали Та1 в комбинации с препаратом пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) - пегасисом или в комбинации с ПЭГ-ИФН и ЛАМ. Больным ХГВ, имевшим противопоказания к назначению ПЭГ-ИФН назначали комбинацию Та1 и ЛАМ. Число больных ХГВ, получивших противовирусное лечение по перечисленным программам приведено в таблице.

Во всех случаях задаксин назначался в разовой дозе 1,6 мг в режиме 2 раза в неделю, а продолжительность лечения составляла 24 недели. Пегасис вводили в дозе 180 мкг раз в неделю на протяжении 24 недель. ЛАМ назначали в дозе 100 мг ежедневно. Все больные помимо указанных препаратов на протяжении всего курса лечения ежедневно принимали урсодезоксихолевую кислоту в суточной дозе 500 или 750 мг.

В процессе лечения кровь больных регулярно исследовалась для определения основных гематологических показателей и функционального состояния почек. Целью этих исследований было своевременное выявление лабораторных признаков развития токсических побочных эффектов противовирусного лечения.

На протяжении всего периода лечения больных ХГВ, в терапии которых использо-

Таблица. Результаты лечения больных HBeAg-положительным ХГВ и HBeAg-негативным ХГВ с использованием различных программ ПВТ с использованием тимозина-альфа1 в течение 24 недель

№	Программы противовирусной терапии	HBeAg-положительный ХГВ		HBeAg-негативный ХГВ	
		Число больных	Частота УВО (%)	Число больных	Частота УВО (%)
1	Ta1	20	50,0±11,2%	16	31,3±11,6%
2	Ta1+ПЭГ-ИФН	22	63,6±10,3%	21	38,1±10,6%
3	Ta1+ЛАМ	23	60,9±10,2%	26	34,6± 9,3%
4	Ta1+ПЭГ-ИФН+ЛАМ	18	77,7± 9,8%	24	50,0±10,2%
5	ПЭГ-ИФН	56	48,2± 6,7%	22	22,7± 9,0%
6	ПЭГ-ИФН + ЛАМ	39	51,3± 8,0%	26	30,8± 9,1%

Сокращения: ПЭГ-ИФН - пегилированный интерферон; ЛАМ - ламивудин; Ta1 - тимозин-альфа1; УВО - устойчивый вирусологический ответ

вался Ta1, спектр, частота регистрации и выраженность основных клинических и лабораторных проявлений побочного действия противовирусных препаратов оставались практически неотличимыми в группах больных, получавших лечение пегасисом.

При этом, отмечавшиеся у отдельных пациентов умеренно выраженные признаки токсичности лечения были, в основном, связаны именно с побочным действием пегасиса (тромбоцитопения, лейкопения, депрессия) и ни в одном случае не послужили причиной для преждевременного прекращения противовирусного лечения.

Во всех случаях развитие терапевтического эффекта на протяжении всего лечения динамически мониторировалось с помощью биохимических методов (определение уровня билирубина и основных печеночных ферментов: аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гаммаглутамилтранспептидазы) и молекулярных методов. Однако ниже мы приведем основной показатель, характеризующий финальную эффективность лечения и отражающий стабильность достигнутого терапевтического эффекта. Таковым служил показатель частоты регистрации у пациентов "устойчивого вирусологического ответа" (УВО); последний определяли по отсутствию в крови пациентов вирусной ДНК через 6 месяцев после завершения лечения.

Терапевтический эффект оценивали отдельно в группе больных ХГВ, вызванным HBeAg-положительным ВГВ и в группе больных

ХГВ, вызванным HBeAg-негативным ВГВ.

В таблицу сведены результаты 6-ти месячного наблюдения за больными ХГВ, которые получили лечение по указанным программам. В этой же таблице приведены результаты лечения двух групп больных ХГВ, которые находились под нашим наблюдением на протяжении того же периода и получали лечение по стандартным программам терапии, не включавшим Ta1. Эти группы больных мы использовали в качестве контрольных.

Из таблицы следует, что применение Ta1 в режиме монотерапии при лечении больных HBeAg-положительным ХГВ обеспечило частоту регистрации УВО, которая не отличалась от такой у больных HBeAg-положительным ХГВ, которых лечили пегасисом в режиме монотерапии. В то же время при лечении больных HBeAg-негативным ХГВ применение Ta1 в режиме монотерапии обеспечило более высокую частоту УВО, нежели применение в таком же режиме пегасиса.

Применение комбинаций "Ta1 + ПЭГ-ИФН" и "Ta1 + ЛАМ" оказалось заметно эффективнее комбинации "ПЭГ-ИФН + ЛАМ" при лечении больных как HBeAg-положительным ХГВ, так и HBeAg-негативным ХГВ.

И, наконец, применение трехкомпонентной программы лечения обеспечило наиболее выраженный терапевтический эффект. Так, в случае у больных HBeAg-положительным ХГВ была отмечена частота регистрации УВО, которая статистически достоверно в интервале $p < 0,05$ ($t = 2,48$) превосходила час-

тоту УВО, отмеченную у больных НВеАg-негативным ХГВ, получивших стандартную монотерапию пегасисом. В случае больных НВеАg-негативным ХГВ применение этой программы позволило также получить эффект, который по выраженности достоверно превосходил таковой в упомянутой контрольной группе в интервале $p < 0,07$ ($t=1,91$).

Таким образом, на основе приведенных выше результатов и с учетом главного достоинства Та1 - практически полного отсутствия реактогенности и токсических свойств, мы сочли возможным сформулировать рекомендации по его применению для лечения первичных больных ХГВ. Согласно этим рекомендациям при лечении таких больных Та1 может быть рекомендован в качестве средства этиотропной терапии в следующих клинических ситуациях.

1. При лечении больных ХГВ, вызванным как НВеАg-позитивным, так и НВеАg-негативным ХГВ и имеющих несколько предикторов "хорошей" курабельности. В этом случае Та1 может использоваться в режиме монотерапии, обеспечивающем минимальные побочные эффекты.

2. При лечении больных ХГВ, имеющих противопоказания к назначению препаратов ПЭГ-ИФН. В таких ситуациях Та1 может применяться как в режиме монотерапии, так и в сочетании с ЛАМ.

3. При лечении больных ХГВ, вызванным как НВеАg-позитивным, так и НВеАg-негативным ХГВ, не имеющих достаточного числа предикторов "хорошей" курабельности. В этом случае Та1 может использоваться в комбинации с ПЭГ-ИФН или в комбинации с ПЭГ-ИФН и ЛАМ.

Кроме того, весьма вероятно, что трехкомпонентная программа окажется приемлемой для проведения повторного лечения больных ХГВ с рецидивами после терапии препаратом а-ИФН.

Завершая наше сообщение, считаем необходимым подчеркнуть, что приведенные выше рекомендации носят лишь предварительный характер, поскольку их обосно-

ванность должна найти подтверждение в более представительных рандомизированных наблюдениях.

Вместе с тем, применение Та1 для лечения больных ХГВ уже сегодня позволяет ставить и решать клинические задачи, связанные с обеспечением противовирусной терапии, как минимум тех больных, назначение которым традиционной терапии сопряжено с теми или иными трудностями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедбейли Х.Ф., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кребс Р. Непосредственные результаты применения альфа-2а-интерферона в сочетании с тимозином-альфа1 для лечения больных хроническим гепатитом В. // Проблемы инфекционной патологии в Средней Азии и Казахстане. Алматы, 2001, с.15-19.
2. Мамедов М.К., Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Результаты комбинированного лечения больных хроническим гепатитом В тимозином-альфа1 и ламивудином. // Мир вирусных гепатитов, 2005, N.1, с.9-10.
3. Майер К. Гепатит и последствия гепатита. М.: Геотар-Мед, 2004, С.259;
4. Мамедов М.К., Миришли Н.М., Эйвазов Т.Г. и др. Применение задаксина в этиотропной терапии больных трансфузионными вирусными гепатитами. Методические рекомендации. Баку, 2007;
5. Ахмедбейли Х.Ф., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. и др. Задаксин в этиотропной терапии больных трансфузионными вирусными гепатитами. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.1, с.84-91

SUMMARY

Further results of isolated and combined application of thymosin-alpha1 for treatment of chronic hepatitis B patients
Kh.Akhmedbeiliy, M.Mamedov, A.Dadasheva, S.Safarova

Central Hospital of Oil Workers, National Center of Oncology, Republic Center of the Struggle Against AIDS, Baku

The authors reviewed results obtained in clinical observation done in the Azerbaijan and dedicated to estimation of effectivity of thymosin-alpha1 isolated and combined application for etiotropic treatment of chronic hepatitis B primary patients.

Results of the trial demonstrated that effectivity of this therapy was the same and even significantly higher than therapy without Та1.

Поступила 19.01.2012

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

Итоги изучения ВИЧ-инфекции и борьбы с ней в Азербайджане за 25 лет

А.Э.Дадашева

Республиканский центр по борьбе со СПИДом, г.Баку

В ноябре 2011 г исполнилось 25 лет с того момента, когда в г.Баку были проведены первые в Азербайджане серологические исследования, направленные на поиск антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) у жителей страны.

И хотя минувшая с того момента четверть века, с точки зрения истории, невелика, именно за этот период в нашей стране сформировалась и начала функционировать специализированная служба, осуществляющая в настоящее время эпидемиологический надзор и лабораторную диагностику ВИЧ-инфекции с выявлением лиц, инфицированных ВИЧ, обеспечивающая лечение больных синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), а также координирующая проводимую в стране диагностическую, лечебную, профилактическую и санитарно-просветительскую работу по предотвращению дальнейшего распространения ВИЧ-инфекции [1, 2].

Более того, за этот же период в стране были проведены научные исследования и осуществлен ряд научно-методических разработок. Учитывая это обстоятельство, мы решили подвести некоторые итоги изучения ВИЧ-инфекции и организации и деятельности азербайджанских медиков в области ее диагностики, лечения и профилактики за минувшие четверть века.

Начнем с того, что летом 1986 г Министерство здравоохранения СССР и АМН СССР, совместно с АН СССР, начали разработку "Комплексной научной программы по изучению СПИД".

В октябре 1986 г в число учреждений-

разработчиков этой программы был включен НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии (ныне Национальный центр онкологии - НЦО), а ответственным за выполнение исследований по этой проблеме в Азербайджане Минздрав СССР, по рекомендации академика В.М.Жданова, назначил М.К.Мамедова, прошедшего профессиональную подготовку по вирусологии в аспирантуре при Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. Это назначение не было случайным - еще в июле 1986 г М.К.Мамедов имел встречи со В.М.Ждановым и О.Ф.Богатыревым, заместителем начальника Главного управления карантинных инфекций (ГУКИ) Минздрава СССР, в тот период занятым проблемой организации службы по борьбе с ВИЧ-инфекцией [3].

В конце октября того же года по распоряжению ГУКИ М.К.Мамедов получил в Институте вирусологии им. Д.И.Ивановского АМН СССР наборы для иммуноферментной диагностики ВИЧ-инфекции и уже в ноябре в руководимой им лаборатории экспериментальной терапии в НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии провел первые в Азербайджане исследования по выявлению антител к ВИЧ в сыворотках крови нескольких сотен лиц (онкологических больных и доноров крови).

Тем не менее, именно в этой лаборатории десятки врачей г.Баку впервые познакомились с подходами к лабораторной диагностике СПИД. Кроме того, первая в Азербайджане публикация, посвященная проблеме СПИД, была подготовлена сотрудниками этой лаборатории и издана еще в 1987 г [3]. В

дальнейшем сотрудниками института были опубликованы работы по клинической и лабораторной диагностике ВИЧ-инфекции [4, 5] и ассоциированных с ней индикаторных заболеваний [6, 7]. Особо отметим, что именно азербайджанские ученые опубликовали первые в бывшем СССР научные обзоры, посвященные онкологическим аспектам ВИЧ-инфекции и, в том числе, изданные в ведущих российских научных журналах [8, 9, 10].

Однако первым шагом на пути создания в Азербайджане специализированной службы по надзору за ВИЧ-инфекцией стало открытие 18 июля 1987 г на базе Республиканской станции переливания крови в г.Баку первой в Азербайджане "Диагностической лаборатории по выявлению СПИД", которая была оснащена полуавтоматическим иммуноферментным анализатором и обеспечена необходимыми наборами диагностических тест-систем. Заведующей этой лабораторией была назначена врач З.Б.Гусейнова, а научным консультантом по вопросам диагностики стал М.К.Мамедов [3].

Уже 16-18 сентября 1987 г в лаборатории были выявлены первые ВИЧ-инфицированные лица, оказавшиеся студентами Азербайджанского института нефти и химии, приехавшие из Танзании, Уганды и Кении. После подтверждения этого результата в иммуноблотинге, проведенном в Москве, все эти студенты были депортированы в свои страны.

Характеризуя деятельность первой диагностической лаборатории, необходимо подчеркнуть, что она сосредоточилась на серологическом обследовании всего донорского контингента страны, всех лиц с рискованным поведением, беременных женщин и специальных контингентов Министерства внутренних дел страны, а также иностранных граждан. В этой лаборатории прошли подготовку десятки врачей и десятки лаборантов, которые и ныне успешно работают в лабораториях других учреждений г.Баку и районов страны.

В лаборатории был разработан упрощенный вариант иммуноферментного метода,

детально описанный в специально изданных методических рекомендациях [5] и представленный в одном из ведущих российских журналов [6]. И наконец, здесь было подготовлено и издано в г.Москве одно из самых первых в бывшем СССР руководство по диагностике и профилактике СПИД, предназначенное для широкого круга врачей [7].

В конце 1988 г в г.Баку функционировало еще две лаборатории, которые также проводили серологические исследования на ВИЧ-инфекцию. Первой из них, организованной в составе Республиканской СЭС, было поручено проводить обследование крови всех обязательных групп населения, а второй лаборатории, созданной в НИИ гематологии и переливания крови, - обследование донорского контингента. За лабораторией, находящейся в Республиканской станции переливания крови, была оставлена работа по обследованию всей переливаемой в Азербайджане крови - эта работа продолжалась вплоть до 2000 г, когда Республиканская станция переливания крови была закрыта.

В октябре 1989 г Минздрав СССР подготовил распоряжение о создании во всех республиках специализированных региональных центров по профилактике и борьбе со СПИД. 17 ноября 1989 г Минздрав Азербайджана издал приказ "Об организации Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД". В марте 1990 г такой центр был создан в г.Баку путем реорганизации вышеназванной диагностической лаборатории, находящейся в составе Республиканской СЭС [2].

В составе Республиканского центра борьбы со СПИД Минздрава Азербайджана (РЦБ), который разместился в здании Республиканской СЭС, кроме диагностической лаборатории, выполнявшей свои прежние функции, было организовано и несколько других подразделений, которым было поручено плановое проведение профилактической работы и осуществление санитарного просвещения населения в отношении СПИД.

Директором РЦБ была назначена Л.И.Мамедова, работавшая в аппарате Главного санитарно-эпидемиологического управ-

ления Министерства здравоохранения Азербайджана и оставшаяся на этой должности до конца 1996 г. В период 1997-2006 гг. директором РЦБ был Г.М.Алиев.

Практически одновременно с созданием РЦБ в г.Баку, были организованы диагностические лаборатории в нескольких других городах Азербайджана. Этим было положено начало формированию специализированной службы, занятой решением разнообразных вопросов, связанных с ВИЧ-инфекцией.

В 1996 г Милли Меджлис Азербайджанской Республики принял Законы "О предотвращении заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека" и "О донорстве крови и ее компонентов". Принятие этих законов в суверенном Азербайджане ознаменовало начало современного этапа развития не только диагностики, но и борьбы с ВИЧ-инфекцией.

Постепенно были решены проблемы с регулярной поставкой наборов для серологической диагностики из России и стран дальнего зарубежья. В лаборатории РЦБ было начато использование метода иммуноблотинга для подтверждения позитивных результатов первичного серологического исследования сывороток.

Минздравом Азербайджанской Республики были изданы несколько нормативных документов, регламентировавших порядок обследования различных групп населения Азербайджана и иностранных граждан, проживающих в нашей стране и пребывающих в ней короткое время. Они были обобщены и изданы на азербайджанском языке в форме книги, изданной в г.Баку в 2001 г [8]. Кроме того, был издан и ряд популярных брошюр о ВИЧ-инфекции и СПИД.

В 2002 г решением Минздрава для РЦБ было выделено отдельное типовое трехэтажное здание, расположенное на территории Городской клинической больницы N.1. Это позволило не только расширить лабораторию и оснастить ее оборудованием для осуществления молекулярной диагностики ВИЧ-инфекции, но и выделить помещение для организации в РЦБ клинического отделения.

К этому моменту РЦБ осуществлял мето-

дическое руководство деятельностью 12-ти региональных диагностических лабораторий, расположенных в разных городах нашей страны и проводящих первичное серологическое обследование на ВИЧ-инфекцию среди жителей соответствующих районов и соседних с ними регионов. Иначе говоря, вся территория страны находилась под эпидемиологическим надзором.

Таким образом, около 10 лет назад в Азербайджане завершилось формирование специализированной службы, целенаправленно осуществляющей по нескольким направлениям работу по профилактике ВИЧ-инфекции в национальном масштабе.

Характеризуя масштабы деятельности РЦБ за первые 15 лет его работы, отметим, что за этот период было в общей сложности обследовано на ВИЧ-инфекцию почти 3 млн человек, а общее число ВИЧ-инфицированных к началу 2006 г превысило 700 человек [9].

Учитывая, что численность населения Азербайджана на конец 2005 г считалась равной 8,3 млн человек, нетрудно подсчитать, что кумулятивный показатель ВИЧ-инфицированности в стране в тот период составлял 8,6 на 100 тыс жителей.

В июне 2006 г, коллегия Министерства здравоохранения, по результатам осуществленной проверки и анализа деятельности РЦБ выявила здесь ряд недостатков и приняла решение о необходимости повышения качества проводимой в нем лабораторно-диагностической и эпидемиологической работы. На должность директора центра была приглашена доктор медицинских наук А.А.Кадырова, профессиональный вирусолог, прошедшая в свое время подготовку в аспирантуре при Институте вирусологии им. Д.И.Ивановского Российской Академии медицинских наук.

Соответственно, во второй половине 2006 г началось расширение сотрудничества РЦБ с рядом международных организаций - последние выделили целевое финансирование на улучшение оснащения РЦБ и всех региональных диагностических лабораторий современным оборудованием, позволяющим

поднять качество проводимых здесь лабораторных исследований на европейский уровень.

Более того, эти организации взяли на себя обязательство принять участие в обеспечении нуждающихся в лечении больных СПИД лекарственными препаратами для проведения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

Благодаря этой инициативе, впервые появилась возможность начать в РЦБ целенаправленную работу не только по совершенствованию методов эпидемиологического надзора и профилактики, но и по обеспечению ВИЧ-инфицированных лиц доступной ВААРТ.

Обеспечение ВИЧ-инфицированных лиц препаратами для проведения ВААРТ на базе РЦБ в Азербайджане началась уже осенью 2006 г, когда на средства Глобального фонда РЦБ был уже оснащен современным лабораторным оборудованием, необходимым для оптимизации условий проведения ВААРТ и объективного мониторинга ее эффективности: лазерным проточным цитометром для определения содержания в крови пациентов CD4+ лимфоцитов, позволяющего уточнять наличие у них показаний к началу ВААРТ, а также автоматическим амплификатором для точного определения вирусной нагрузки крови.

В это же время при РЦБ был создан Экспертный совет для отбора пациентов, нуждающихся в противовирусном лечении, в состав которого, наряду с сотрудниками РЦБ и ведущими специалистами страны, был включен и представитель миссии ВОЗ в Азербайджане.

Благодаря этим и ряду других мероприятий уже в ноябре 2006 г было начато проведение ВААРТ у первых 8 ВИЧ-инфицированных лиц, имевших показания к лечению. На протяжении 2007 г лечение было начато еще у 86 пациентов [10]. К концу 2011 г ВААРТ в общей сложности получали уже более 900 ВИЧ-инфицированных лиц.

Накопленный за 5 лет опыт применения ВААРТ в Азербайджане показал, что проводимая ВААРТ обеспечила быстрое улучшение

клинического состояния больных, отмечаемых у них иммунологических и вирусологических показателей, а также способствовала улучшению качества жизни пациентов и повышению их трудоспособности.

Вместе с тем, учитывая, что на современном этапе развития науки дальнейшая оптимизация ВААРТ возможна лишь на основе предтерапевтического определения спектра чувствительности ВИЧ у каждого пациента, в 2011 г была поставлена все еще не решенная задача по оснащению РЦБ современным оборудованием (молекулярным секвенатором и другими приборами), позволяющим проводить такие исследования.

Между тем, за последние 5 лет частота выявления ВИЧ-инфицированных лиц в стране возросла, а общее число таких лиц к концу 2011 г составило 3267. Исходя из того, что на конец 2011 г население Азербайджана составляло 9,2 млн человек, нетрудно подсчитать, что кумулятивный показатель ВИЧ-инфицированности в стране составляет 35,5 на 100 тыс жителей.

Надо особо отметить, что ведущие сотрудники РЦБ приняли непосредственное участие в подготовке проекта нового закона, который должен был обеспечить совершенствование правовой основы проводимых в стране профилактических и санитарно-просветительских мероприятий, направленных на предотвращение дальнейшего распространения ВИЧ-инфекции. Эта работа была успешно завершена, и в 2010 г Милли Меджлисом Азербайджанской Республики был принят закон "О борьбе с заболеванием, вызываемым вирусом иммунодефицита человека".

Немалая работа сотрудниками РЦБ была проведена в направлении расширения сферы санитарного просвещения и его доступности для различных групп городского и сельского населения страны и, в первую очередь, для молодежи.

Этой цели служили регулярные публикации в газетах материалов о ВИЧ-инфекции, периодические выступления ведущих сотрудников РЦБ на центральном телевидении и региональных каналах радиотелевеща-

ния, проведение Международного дня СПИД и другие мероприятия. В этом отношении упоминания заслуживает налаженная тесная связь РЦБ с негосударственными организациями, также принимающими непосредственное участие в этой работе.

Расширилось и укрепилось сотрудничество и с организациями, занятыми профилактикой ВИЧ-инфекции в странах СНГ.

И, наконец, нельзя не отметить, что за минувший период в РЦБ проводились и научные исследования. Заметим, что деятельность РЦБ первоначально, на протяжении первых более 10 лет с момента его создания носила чисто практический характер, а научно-аналитическая работа сотрудников РЦБ ограничивалась лишь составлением статистических сводок о возрастно-половой структуре инфицированных лиц и иных показателях, отражающих особенности распространения ВИЧ-инфекции в стране.

И лишь одна из сотрудниц РЦБ на основе анализа этих сводок подготовила и в 2006 г защитила первую в стране кандидатскую диссертацию по эпидемиологии этой инфекции [11]. Отметим и то, что с участием сотрудников РЦБ группой зарубежных ученых было проведено исследование сывороток ВИЧ-инфицированных жителей Азербайджана, в котором было установлено, что на территории страны циркулирует ВИЧ, относящийся, в основном, к генотипу "1" [12].

Лишь начиная со второй половины 2006 г в РЦБ интенсивность научных исследований повысилась и здесь стали планироваться и систематически выполняться научные исследования.

Так, сотрудниками РЦБ, как самостоятельно, так и совместно с сотрудниками других научных учреждений, был подготовлен и опубликован в научных журналах ряд аналитических обзоров, посвященных современным проблемам ВИЧ-инфекции и рассмотрению биологических и социальных факторов, способствовавших глобальному распространению ВИЧ-инфекции и анализу социально-экономических и гуманитарных последствий этого процесса. Кроме того,

подготовлены и изданы публикации, отражающие текущую эпидемиологическую ситуацию в стране в отношении ВИЧ-инфекции.

Здесь же надо отметить, что принципиально изменился подход к составлению выпускаемых РЦБ информационных бюллетеней, в которые стали включаться разделы с анализом эпидемиологического материала и информацией о других направлениях работы РЦБ.

Значительную часть выполненных в РЦБ научных исследований занял анализ особенностей распространения ВИЧ-инфекции среди не только общей популяции взрослого и детского населения страны, но и среди наиболее уязвимых групп населения страны: потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) и лиц с рискованным сексуальным поведением [13, 14, 15]. И, в частности, РЦБ в тесном сотрудничестве с неправительственными и общественными организациями и при техническом содействии ВОЗ и финансовой поддержке тематической группы ООН по ВИЧ/СПИДу, осуществил цикл проектов по изучению распространенности ВИЧ-инфекции и факторов риска заражения в некоторых уязвимых групп населения в Азербайджанской Республике (2003-2004, 2007-2008 и 2011-2012 гг).

Важное место среди выполненных в РЦБ научных исследований заняли и вопросы вторичной патологии у ВИЧ-инфицированных лиц.

В частности, при непосредственном участии сотрудников РЦБ была впервые разработана классификация вторичных инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц и четко определены в ней места наиболее распространенных среди ВИЧ-инфицированных лиц вторичных вирусных, бактериальных и микотических инфекций [16-22].

Здесь же проведен цикл иммунологических исследований, посвященных изучению состояния иммунологической реактивности и, в частности, врожденного иммунитета у ВИЧ-инфицированных лиц с различной вторичной инфекционной патологией [23, 24, 25]. Анализ и обобщение результатов части

перечисленных выше исследований легли в основу выполненной на базе РЦБ диссертации на соискание научной степени доктора философии [26].

Кроме того, были проведены специальные лабораторные эпидемиологические исследования, которые позволили установить, что живущие в Азербайджане ВИЧ-инфицированные лица и, в том числе, относящиеся к контингенту ПИН, представляют собой одну из наиболее важных в эпидемиологическом отношении группу с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С [27, 28, 29]. Более того, были определены патогенетические особенности течения этих инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц и, в том числе, относящихся к контингенту ПИН [30]. Результаты этих исследований были опубликованы не только в Азербайджане, но и за его пределами.

Наконец, надо отметить, что сотрудники РЦБ приняли непосредственное участие в составлении изданного в Российской Федерации руководства для врачей "Вирус иммунодефицита человека и вызываемая им инфекция", отразившего современные представления о ВИЧ и ВИЧ-инфекции и получившего высокую оценку российских специалистов.

Подводя общие итоги кратко рассмотренной выше деятельности азербайджанских медиков в области изучения ВИЧ-инфекции и борьбы с ней за четверть века, минувшего со времени первых лабораторно-диагностических исследований на СПИД, необходимо подчеркнуть, что за этот период в стране сформировалась и ныне успешно функционирует специализированная служба, целенаправленно осуществляющая работу по борьбе с ВИЧ-инфекцией по нескольким самостоятельным направлениям.

Головное учреждение этой службы - РЦБ сегодня представляет собой хорошо оборудованный современными приборами, позволяющими проводить на его базе все надлежащие клинико-лабораторные исследования, предусмотренные поставленными перед ним задачами, центр. Более того, за этот период здесь проведен целый ряд оригинальных раз-

ноплановых научных изысканий, посвященных исследованию эпидемиологических и иных аспектов ВИЧ-инфекции. Заметим, что сегодня уровень оснащения РЦБ позволяет проводить научные исследования по молекулярной генетике ВИЧ, патогенезу и современной иммунологии вызываемой им инфекции.

Это вселяет вполне обоснованную надежду на то, что эта служба и в дальнейшем сумеет обеспечить надлежащий уровень эффективности проводимых в нашей стране профилактических мероприятий, направленных на защиту ее населения от ВИЧ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадырова А.А. Профилактика ВИЧ-инфекции в Азербайджане: вчера и сегодня. / Мат-лы мемориальной научно-практ. конференции, посвященной памяти Г.А.Алиева. Баку, 2006, с.65-68;
2. Кадырова А.А., Дадашева А.Э. Служба профилактики ВИЧ-инфекции в Азербайджане. // Биомедицина, 2006, N.3, с.36-39;
3. Рагимов А.А., Гаибов Н.Т. О первом этапе развития лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции в Азербайджане. // Биомедицина, 2003, N.4, с.22-24;
4. Гаибов Н.Т., Мамедов М.К. СПИД: знать, чтобы противостоять. Баку, 1988, 28 с.;
5. Мамедов М.К., Гаибов Н.Т., Гусейнова З.Б. Применение иммуноферментного метода на основе отечественных диагностических тест-систем для выявления антител к вирусу иммунодефицита человека. Методические рекомендации. Баку, 1989, 22 с.;
6. Мамедов М.К., Гусейнова З.Б. Вариант энзимоимносорбентного метода для обнаружения антигена вируса иммунодефицита человека и соответствующих антител. // Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 1990, N2, с. 114-115;
7. Мамедов М.К., Гаибов Н.Т., Рустамов Р.Ш. Синдром приобретенного иммунного дефицита. Баку: Ишыг, 1991 г., 143 с.;
8. Əliyev G.M. Qazanilmis immuncatmazlıq sindromu. Bakı: Nurlan, 2001, 434 s.
9. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Основные эпидемиологические показатели процесса распространения ВИЧ-инфекции в Азербайджанской Республике. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, N.3, с.123-126;
10. Кадырова А.А., Алмамедова Э.А., Насибов З.А., Ахмедова И.Н. Наш опыт организации противовирусного лечения больных инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека. / Мат-лы научно-практ. конфер., посвященной 85-летию Г.А.Алиева. Баку, 2008, с.126-132;
11. Эмамъяри Г.А. Клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции и научные основы организации эпидемиологического надзора за этой инфекцией в Азербайджане. Автореф... канд. мед. наук. Баку, 2006;
12. Saad M., Aliyev G., Botros B. et al. Genetic forms of HIV type 1 in former Soviet Union dominate the epidemic in Azerbaijan. // AIDS Research and human retroviruses, 2006, v.22, p.796-799.

13. Кадырова А.А. ВИЧ-инфекция: проблемы профилактики и лечения. // Инфекция и иммунитет (Баку), 2008, N.1, с.18-24;
14. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. О биологических факторах, способствовавших глобальному распространению ВИЧ-инфекции. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.4, с.8-11;
15. Кадырова А.А. Инъекционная наркомания, как важнейший фактор глобального распространения ВИЧ-инфекции. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2010, N.1, с.23-27;
16. Mamedov M.R., Dadasheva A.E., Kadyrova A.A., Tagi-zadeh R.K. Transfusionally-transmitted viral infections in Azerbaijan Republic: epidemic situation at the first decade of XXI century. / Science without borders. Innsbruk, 2009, p.8-13;
17. Кадырова А.А., Мамедов М.К. О классификации вторичной инфекционной патологии у больных СПИД. / Материалы 3-го Национального конгресса Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 2008, с.179-182;
18. Кадырова А.А., Мамедов М.К. О проблеме вторичных инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц. // Биомедицина, 2008, N.1, с.3-7;
19. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Клинические аспекты смешанных инфекций, вызванных вирусами иммунодефицита человека и вирусами гепатитов В и С. // Здоровье, 2008, N.3, с.74-78;
20. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Юзбашев Ф.П., Мамедов М.К. Вторичные инфекции у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. // Современ. достижения азерб. медицины, 2008, N.1, с.23-26;
21. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Вторичные инфекции у потребителей инъекционных наркотиков, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. // Биомедицина, 2008, N.1, с.51-52;
22. Кадырова А.А., Хасыев Ш.А., Ахмедов И.И., Дадашева А.Э. Вторичные инфекции у ВИЧ-инфицированных жителей Азербайджанской Республики. / Мат-ы 3-го Национальн. конгресса Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 2008, с.182-185;
23. Насруллаева Г.М., Кадырова А.А., Ибрагимова Ш.Г., Дадашева А.Э. Изменение иммунного статуса у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом. // Дальневосточный Ж. инфекционной патологии, 2009, N.15, с.83-87;
24. Ибрагимова Ш.Г., Кадырова А.А., Насруллаева Г.М., Дадашева А.Э. Изменение иммунного статуса у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с кандидозом. // Медицинские новости Грузии, 2009, N.11, с.39-43;
25. Ибрагимова Ш.Г., Кадырова А.А., Насруллаева Г.М. Герпесная инфекция у ВИЧ-инфицированных больных. // Аллергология и иммунология, 2009, N.2, с.240-241
26. Ибрагимова Ш.Г. Оценка иммунного статуса больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с оппортунистическими инфекциями и неопластическими процессами. Автореф. дисс. д.ф. по медицине. Баку, 2011;
27. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедли Ф.М., Мамедов М.К., Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных жителей Азербайджана. / Вирусные гепатиты - эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Мат-лы 7-й российск. научно-практ. конференци. М., 2007, с.35-36;
28. Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Гулиева А.А., Мамедов М.К. Изменение показателей врожденного иммунитета у лиц с субклинической ВИЧ-инфекцией, инфицированных вирусами гепатитов В и С. // Журн. теоретической и клинической медицины (Ташкент), 2011, N.6, с.101-194;
29. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Эпидемиологические и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных лиц, живущих в Азербайджане. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2012, N.1, с.35-39;
30. Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Мамедов М.К. Эпидемиологические и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у потребителей инъекционных наркотиков, жителей Азербайджанской Республики. // Вопросы наркологии, 2011, N.5, с.39-45.

SUMMARY

Results of studying and struggle with HIV-infection in Azerbaijan for 25 years

A.Dadasheva

Republic Center of the Struggle Against AIDS, Baku

The authors presented data concerning the initial period of HIV-infection laboratory diagnostics development in the Azerbaijan Republic and activity of diagnostic laboratory of Republic blood transfusion in the field of AIDS diagnostics and prevention. Besides the review contains the basic information reflected main peculiarity of present situation with HIV-infection spreading in the Azerbaijan.

Поступила 19.01.2012