

**СОДЕРЖАНИЕ**

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 2, 2011 г.

**Обзоры**

*М.К.Мамедов*  
**Метаболическая иммунодепрессия: механизмы развития и клинико-патогенетическое значение.....3**

**Оригинальные статьи**

*А.Э.Дадашева*  
**Эпидемиологические, вирусологические и патогенетические характеристики инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у лиц групп с высоким риском парентерального инфицирования.....11**

*Р.И.Исмаилова, Р.М.Абдуллаев, А.Ш.Исмаилов, Н.М.Устун*  
**Эпидемиологический надзор за бешенством в Азербайджане.....20**

*М.К.Мамедов, А.Э.Дадашева, Р.К.Таги-заде, С.А.Алифаттахзаде*  
**Патогенетическая структура преморбидного состояния больных талассемией, инфицированных вирусами гепатитов В и С.....24**

*И.Ш.Магалов, Х.Ф.Багирова, А.Д.Эберт*  
**Клинико-anamnestic данные женщин с репродуктивным желанием при наличии или отсутствии эндометриозных поражений.....28**

*Р.М.Абдуллаев, С.М.Сафарова, М.К.Мамедов*  
**Влияние тимозина-альфа1 на размножение бактерий in vitro.....33**

*Р.М.Мамедов*  
**Спектр воздействия заболеваний слизистой оболочки полости рта на состояние стоматологического статуса взрослого населения.....36**

**История биомедицины**

*М.К.Мамедов*  
**Вирус гепатита Е и вызванная им инфекция: основные итоги тридцатилетнего изучения.....39**

**CONTENTS**

"BIOMEDICINE" journal, No 2, 2011

**Reviews**

*M.Mamedov*  
**Metabolic immunodepression: mechanisms of development, clinical and pathogenetical significance.....3**

**Original articles**

*A.Dadasheva*  
**Epidemiological, virological and pathogenetical characteristics of infections caused with hepatitis B and C viruses among persons from groups with high risk parenteral contamination.....11**

*R.Ismaylova, R.Abdullayev, A.Ismaylov, N.Ustun*  
**Epidemiological surveillance for rabies in Azerbaijan .....20**

*M.Mamedov, A.Dadasheva, R.Tagi-zadeh, S.Alifattakhzadeh*  
**Pathogenetical structure of premorbid condition at thalassemic patients infected with hepatitis B and C viruses.....24**

*I.Magalov, Kh.Bagirova, A.Ebert*  
**Clinical and anamnestic data of infertile women and without pelvic endometriosis .....28**

*R.Abdullayev, S.Safarova, G.Mamedov*  
**Influence of thymosin-alpha1 to bacteria multiplication in vitro.....33**

*R.Mamedov*  
**Range of effects of diseases of the oral mucosa in the state of dental status of the adult .....36**

**History of biomedicine**

*M.Mamedov*  
**Hepatitis A virus and it's infection: the basic results of thirty-year researches.....39**

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### Метаболическая иммунодепрессия: механизмы развития и клиничко-патогенетическое значение

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

Терминологическое словосочетание "метаболическая иммунодепрессия" (МИД), появившееся на страницах научных журналов в середине 70-х гг XX в, было изначально предложено для обозначения документированного в ряде клинических наблюдений и исследованного в экспериментах на животных процесса формирования нарушений функций иммунной системы на основе тех или иных расстройств обмена веществ. Однако в то время категория "МИД" носила гипотетический характер и еще не отражала существо конкретных (как биохимических, так и иммунологических) механизмов развития таких нарушений, а ее использование имело, в основном, лишь идеологически концептуальное значение.

За минувшие с того времени почти 40 лет, ознаменовавшиеся значительным углублением и расширением представлений о механизмах функционирования иммунной системы и регуляции ее деятельности, смысловое содержание категории "МИД" претерпело существенные изменения и сегодня в достаточной степени конкретизировано. В то же время четкая современная дефиниция этой категории в учебной литературе не приводится.

Именно последнее обстоятельство предопределило наше стремление в настоящем сообщении кратко остановиться на эволюции формирования представления о МИД, охарактеризовать ее, как процесс, рассмотреть основные механизмы развития МИД и показать важнейшие аспекты клинического значения МИД с позиции современной науки.

В первую очередь следует отметить, что

важнейшей теоретической предтечей появления самой категории "МИД" стала разработанная в 1960 г Ф.Бернетом концепция об "иммунологическом надзоре" - именно ее развитие, в итоге, привело к расширению представлений о роли иммунной системы в обеспечении жизнедеятельности у теплокровных животных [10].

Вместе с тем, важнейшими методологическими предпосылками для формирования представления о МИД стали достигнутые к концу 60-х гг XX в первые успехи в углубленном изучении структурно-функциональной организации иммунной системы и идентификации субпопуляций иммуноцитов [20].

Конкретизируя их значение надо отметить, во-первых, разработку количественных методов оценки функциональной активности иммуноцитов разного типа и уровней иммуноактивных гуморальных факторов в различных биожидкостях организма и, во-вторых, установление с помощью этих методов границ физиологических колебаний важнейших иммунологических показателей у здоровых людей. В итоге сформировалась близкая к современной концепция о нормальном "иммунологическом статусе" и его изменениях [25].

На этой основе началось детальное изучение ранее клинически идентифицированных наследственных дефектов иммунной системы, которые стали объединять под общим названием "врожденных иммунодефицитов". Параллельно стали систематически изучаться и иммунодефициты, индуцированные воздействием экзогенных факторов, получившие название "приобретенных иммунодефицитов" [8].

Обобщение результатов этих исследований позволили сформулировать общую дефиницию категории "иммунодефицит", под которой, в широком смысле, стали понимать практически любое изменение в одном или нескольких звеньях иммунной системы, в итоге приводящее к снижению ее функций. В более конкретном смысле термин "иммунодефицит" стал использоваться для обозначения того или иного клинико-лабораторного синдрома, характеризуемого количественными или/и качественными изменениями, которые выражаются в ухудшении показателей иммунологического статуса [28].

Заметим, что в проведенных еще в 40-50-е гг XX в эмпирических наблюдениях за облученными ионизирующей радиацией и подвергнутыми воздействию первых противоопухолевых препаратов отмечались клинические и косвенные лабораторные признаки угнетения иммунной системы, сопровождавшиеся глубокими изменениями тканей костного мозга - тогда это явление называли "миелодепрессией".

В аналогии с этим, уже в 60-е гг процесс формирования и, более или менее, продолжительного сохранения приобретенных иммунодефицитов (как находящихся в клиническом выражении, так и остающихся латентным) стали называть "иммунодепрессией" [12].

Расширение масштабов оценки иммунного статуса среди здоровых лиц и у лиц различными острыми и хроническими заболеваниями уже к началу 70-х гг позволило установить, что приобретенные иммунодефициты имеют несравненно большее распространение, нежели врожденные. Стало очевидным, что такие иммунодефициты могут стать результатом иммунодепрессии, вызванной не только ионизирующим излучением и длительным приемом иммунодепрессивных препаратов и кортикостероидов, но и целым рядом экзогенных факторов (недостаточное питание или потери белка, развитие острых и хронических инфекций, глистные инвазии и др.) [17, 21].

Более того, такие иммунодефициты довольно часто выявлялись у целого ряда разных контингентов внешне здоровых лиц и

больных онкологическими и даже некоторыми соматическими заболеваниями, а умеренно выраженные признаки иммунодефицита регулярно выявляются у лиц с "болезнями цивилизации" - наиболее распространенными неинфекционными заболеваниями: ожирение, атеросклероз, гипертоническая болезнь и сахарный диабет. И наконец отчетливые признаки прогрессирующей иммунодепрессии обнаружались в процессе старения и даже при беременности [1].

Эти данные, неоднократно подтвержденные в многочисленных наблюдениях, послужили основой для разделения иммунодепрессии, в зависимости от вызвавших их факторов, на экзогенные и эндогенные.

К числу экзогенных были отнесены иммунодепрессии, индуцированные воздействием четко идентифицированных факторов окружающей среды - ионизирующего излучения, иммуносупрессивных веществ и др. Эндогенными считали те иммунодепрессии, развитие которых не удавалось связать с действием конкретных экзогенных факторов; их связывали с какими-то, но не всегда известными, изменениями в самом организме, природа которых оставалась неясной [8].

Первая концепция, способная объяснить причину, по меньшей мере, части таких иммунодепрессий, была тесно связана с попыткой анализа причин возрастания частоты злокачественных опухолей (ЗО) по мере старения и повышенного риска возникновения ЗО у лиц с некоторыми формами длительно текущей соматической патологии.

Одним из создателей этой концепции был известный российский исследователь В.М.Дильман, который еще в конце 60-х гг начал развивать представление об эндогенных факторах канцерогенеза, опиравшееся на известное положение упоминавшейся выше доктрины Бернета о том, что повышение частоты возникновения ЗО при старении и некоторых хронических заболеваниях является следствием ослабления "иммунобиологического надзора" [6].

Согласно концепции Дильмана, разработанной к концу 70-х гг, важнейшей причиной

отмеченных выше статистических феноменов увеличения риска возникновения ЗО является прямой результат формирования в организме предрасположенности (предрасположенности) к опухолевому росту, под которой автор понимал комплекс вполне определенных условий, "благоприятствующих" возникновению и росту ЗО.

При этом ведущим, хотя и не единственным, компонентом такого комплекса Дильман считал эндогенную иммунодепрессию, развитие которой он связывал с определенными нарушениями обмена веществ.

Не конкретизируя механизмы развития такой иммунодепрессии, он апеллировал к существовавшим в тот период представлениям о характере связи деятельности иммунной системы с обменом веществ.

В частности, он исходил из того, что иммунциты, как и любые другие клетки организма, не только существуют, но и функционируют на метаболической основе, а их функциональная активность предопределяется их дыхательно-трофическим состоянием.

Последнее же прямо зависит от состава биожидкостей, определяемого состоянием и особенностями метаболизма. Поэтому нормальное функционирование иммунной системы возможно лишь при соблюдении, как минимум, двух условий.

Во-первых, иммунциты должны адекватно обеспечиваться кислородом, а также энергетическими и пластическими материалами. Последние необходимы для синтеза различных по химической структуре эффекторных веществ, прямо опосредующих формирование иммунного ответа, а также регуляторно-трансмиссивных субстанций, обеспечивающих кооперацию между иммунными и функционально связанными с ними клетками другого типа.

Во-вторых, во внутренней среде организма (и, в частности, в крови, лимфе и тканевых жидкостях) не должны присутствовать вещества, способные угнетать жизнедеятельность иммунцитов или препятствовать выполнению ими своих функций в должном объеме.

Кроме того, он полагал, что тесная сопряженность всех функциональных систем организма и их взаимная соподчиненность на основе центральных механизмов нейроэндокринной регуляции практически всех функций жизнеобеспечения, уже сами по себе, косвенно свидетельствуют о том, что развитие нарушений метаболизма и их усугубление в определенных условиях может приводить к развитию нарушений в функционировании иммунной системы [3].

В дальнейшем Дильман и его коллеги высказали мысль о том, что важную роль в инициации упомянутых процессов играет повышение порога чувствительности гипоталамуса к регулирующим (реализуемым по общему принципу обратной отрицательной связи) влияниям периферических гормонов - это ведет к компенсаторному усилению секреции гипофизарных гормонов, инсулина, "неклассических" эстрогенов и избытку глюкокортикоидов, что также приводит к описанным выше метаболическим последствиям [7].

Комплекс этих процессов приводит к снижению скорости утилизации глюкозы мышцами и к компенсаторному усилению продукции инсулина и развитию реактивной гиперинсулинемии. Сочетание избытка глюкозы и инсулина в крови стимулирует усиление синтеза жира и приводит к дополнительным гормонально-метаболическим сдвигам: повышению в крови уровня жирных кислот и триглицеридов, холестерина и его дериватов, а также к изменению интенсивности продукции глюкокортикоидных гормонов и т.д. Иначе говоря, упомянутые сдвиги становятся причиной "переориентировки" энергетического обмена на преимущественное использование жирных кислот вместо глюкозы путем не только "включения" глюконеогенеза из липидов, но и активации перекисного окисления липидов.

Эти процессы приводят к выраженным сдвигам метаболизма, которые оказывают негативное влияние на все клетки организма и, в том числе, клетки иммунной системы. При этом, факторами, оказывающими на иммунную систему угнетающее воздействие

считались: 1) затруднение использования иммуноцитами глюкозы - наиболее легко утилизируемого ими энергетического субстрата из-за переключения катаболизма на преимущественное использование жирных кислот вместо глюкозы; 2) развитие компенсированного эндотоксикоза и прямого токсического воздействия на иммуноциты избытка не до конца катаболизированных метаболитов обмена жиров и углеводов и иных свободно-радикальных соединений и 3) изменение режимов продукции стероидных гормонов и, в частности, превалирование глюкокортикоидных гормонов над анаболическими гормонами, что приводит к нарушению нормальных режимов пролиферации и дифференцировки иммуноцитов и, соответственно, к ослаблению интенсивности реакций формирования иммунного ответа клеточного типа.

Итогом именно этих метаболических процессов становится закономерное развитие эндогенной иммунодепрессии, которую обозначили как "метаболическую" - МИД. При этом ее феноменологической особенностью считали преимущественное снижение и нарушение активности клеточных факторов иммунной системы, при незначительном изменении, а иногда и при повышенной активности гуморальных факторов, включая выработку антител [13].

Вскоре данная концепция была проверена в экспериментах на животных, а полученные результаты подтвердили ее обоснованность. Это позволило считать, что она достаточно объективно трактует основной механизм формирования МИД, как одного из компонентов predisпозиции к опухолевому росту [16].

Более того, осознание механизма развития МИД позволило уточнить метаболические механизмы развития иммунодепрессивного синдрома у онкологических больных, когда иммунологические нарушения являются прямым следствием комплекса метаболических сдвигов, индуцированных реализацией системного действия ЗО на обмен веществ, как в целом, так и на его отдельные звенья [14, 29].

В то же время, концепция о МИД позволила вполне приемлемо объяснить причину ощутимого повышения риска возникновения ЗО при старении, которое, как правило, сопровождается отмеченными выше сдвигами в метаболизме, и у лиц с соматическими "болезнями цивилизации", для которых также характерны такие же сдвиги.

В этом же контексте уместно отметить роль данной концепции в интерпретации повышения онкологического риска у лиц с, так называемым "метаболическим синдромом" - глобально распространенным ныне патологическим состоянием, характеризующимся сочетанием: 1) ожирения; 2) дислипидемии; 3) артериальной гипертензии и 4) инсулин-независимого сахарного диабета или повышения толерантности к углеводам [26].

Этим синдромом предшествует возникновению практически всех "болезней цивилизации", а частота его регистрации заметно нарастает по мере старения и прямо коррелирует с повышением частоты возникновения ЗО. Последнее позволяет считать, что наличие метаболического синдрома, которым страдают не менее 200 млн человек, повышает риск развития не только сердечно-сосудистых, но и онкологических заболеваний [4].

А поскольку патогенетическую основу этого синдрома как в целом, так и каждой из формирующих его патологий, составляют стереотипные и сходные с описанными выше, гормонально обусловленные и сопряженные нарушения углеводного и липидного обменов, сегодня считается, что повышение частоты появления ЗО у лиц с этим синдромом, в первую очередь, предопределяется развитием у них иммунодефицита, формирующегося по механизму МИД.

Хотя концепция о МИД оказалась достаточно плодотворной как в теоретическом, так и в практическом отношении, уже к концу 80-х гг XX в было установлено, что развитие эндогенной иммунодепрессии может быть обусловлено некоторыми другими биохимическими механизмами, часть из которых мы охарактеризуем ниже.

Так, к примеру, было доказано, что изо-

лированная гиперпродукция некоторых гормонов, сама по себе, может становиться самостоятельной причиной эндогенной иммунодепрессии, как, например, это имеет место в случаях гиперэстрогемии и повышении в крови уровня паратгормона. На существенное значение механизма гормональной индукции иммунодефицитов указывали, с одной стороны, тот факт, что иммунциты обладают рецепторами почти ко всем гормонам, а в некоторых случаях сами способны продуцировать гормоны, с другой стороны, частое обнаружение иммунологической недостаточности у лиц с эндокринной патологией, для которой не характерны описанные выше метаболические сдвиги [4].

Другим весьма демонстративным примером такой возможности стало обнаружение важной роли ферментов катаболизма пуриновых нуклеозидов (аденозиндезаминазы, 5'-нуклеотидазы и др.) в обеспечении способности эффекторных иммунцитов к пролиферации и, соответственно, их способности к участию в формировании адекватного иммунного ответа. Именно поэтому снижение активности указанных ферментов также влечет за собой развитие иммунодепрессии [22].

И, наконец, в качестве еще одного примера уместно отметить, что снижение активности биохимической системы детоксикации ксенобиотиков и токсических интермедиатов катаболизма (системы антирадикальной защиты организма) также ведет к развитию эндогенной иммунодепрессии. Последняя становится результатом накопления в организме свободно-радикальных соединений, которые способны альтерировать иммунциты, вызывая их дисфункцию [18].

Очевидно, что иммунодепрессия во всех этих примерах полностью соответствует основной дефиниции МИД, концентрирующей внимание на факте прямой связи эндогенной иммунодепрессии с метаболическими нарушениями.

В то же время, анализируя приведенные примеры, можно заключить, что МИД, в зависимости от непосредственных причин ее

развития, может быть, по крайней мере, двух типов. Первым из них является "субстрат-дефицитная" МИД, когда в организме снижается содержание необходимых для формирования иммунного ответа веществ или же нарушается их усвоение иммунocyтами, к примеру, глюкозы. Второй тип представлен "токсической" МИД, которая развивается в ситуациях, когда в организме накапливаются продукты метаболизма, избыток которых отрицательно влияет на функциональную активность клеточных элементов иммунной системы.

Итак, идентификация описанных выше и других биохимических механизмов развития эндогенной иммунодепрессии на основе метаболических нарушений способствовала изменению изначального смыслового содержания термина "МИД" и заметному расширению его семантической нагрузки.

Кроме того, к этому времени завершилось формирование двух важнейших доктрин современной иммунологии.

Во-первых, стало очевидным, что способность иммунцитов вырабатывать разнообразные цитокины и воспринимать приносимые ими от других клеток регуляторные сигналы составляют основу взаимоотношений не только между разными иммунocyтами, но и между иммунocyтами и клетками других функциональных систем организма [17].

Во-вторых, было доказано, что участие иммунцитов в направленных иммунологических реакциях предопределяется балансом их пролиферации и дифференцировки, который регулируется специализированной системой факторов роста и гормонов [23].

И, наконец, к началу 90-х гг было осмыслено значение апоптоза как механизма, регулирующего состав и активность клеточных популяций и, в первую очередь, клеток иммунной системы [15].

В этом же контексте надо отметить и расширившиеся за последние четверть века представления о тесных и разнообразных связях иммунной системы с центральной нервной системой и с ее вегетативным звеном. Эти данные послужили основой для бо-

лее полной интерпретации причин формирования МИД у лиц, подвергшихся продолжительным физическим и психоэмоциональным "перегрузкам" [9].

Перечисленные выше открытия существенно расширили представления о возможных механизмах формирования иммунологической недостаточности на основе метаболических нарушений.

В итоге, стало доминировать мнение о том, что приводить к ослаблению функции иммунной системы могут многие, но длительно сохраняющиеся нарушения нейро-гуморальной регуляции вегетативных функций, приводящие к развитию устойчивых сдвигов в метаболизме углеводов, липидов или белков, а также к нарушению нормального функционирования системы антирадикальной защиты организма.

Именно это мнение, будучи в последующем прямо и косвенно подтверждено в клинических наблюдениях и экспериментальных исследованиях, легло в основу современного представления о МИД, согласно которому деятельность иммунной системы в целом и функционирование ее отдельных элементов, как и любых других функциональных систем, подчиняется субстратно-метаболической регуляции со стороны организма, которая также осуществляется посредством механизма обратной отрицательной связи.

Из этого следует, что практически любые сдвиги в обмене веществ и режиме продукции регулирующих его гормонов и иных звеньях метаболизма могут влиять на функциональную активность иммуноцитов. Это позволяет считать, что дефиниции МИД отвечают любые формы эндогенных депрессий функций иммунной системы, непосредственно обусловленные метаболическими нарушениями, при условии, что последние не имеют прямой связи с действием на организм конкретных факторов окружающей среды.

Завершая рассмотрение вариантов формирования МИД, надо отметить, что современная трактовка природы общих механизмов развития МИД хорошо согласуется с современными представлениями о гомеостазе, как о сложно структурированном комп-

лексном механизме обеспечения на протяжении всего онтогенеза, с одной стороны, динамической стабильности биохимических процессов и, в итоге, постоянства химического состава внутренней среды (метаболический гомеостаз), и, с другой стороны, генетической и фенотипической однородности состава клеточных популяций организма (структурный гомеостаз) [19].

Как известно, одним из важных механизмов обеспечения структурного гомеостаза - наиболее консервативного звена гомеостаза, отвечающего за резистентность организма к неблагоприятным факторам окружающей среды, является функционирование иммунной системы. Вместе с тем, структурный гомеостаз осуществляется на основе метаболического гомеостаза - более динамичного звена гомеостаза, обеспечивающего адаптивность организма, т.е. способность приспосабливаться к изменяющимся условиям окружающей среды за счет направленной перестройки метаболизма.

В ситуации, когда в процессе адаптации резервы метаболического гомеостаза оказываются исчерпанными, "включаются" механизмы резистентности, детерминированные структурным гомеостазом. Это проявляется в том, что глубокие и даже умеренно выраженные, но продолжительные расстройства в метаболическом гомеостазе, раньше или позже, но закономерно приведут к нарушениям и в структурном гомеостазе.

Последняя закономерность объясняет тот факт, что достаточно выраженные сдвиги в метаболическом гомеостазе могут становиться причиной развития сдвигов в структурном гомеостазе, проявляющихся в форме различных иммунологических нарушений.

В этом отношении формирование МИД, в широком смысле, может рассматриваться как "запускаемый" несколькими различными метаболическими механизмами типовой (стереотипный) патогенетический процесс, развитие которого прямо отражает неразрывную функциональную сопряженность метаболического и структурного гомеостаза.

Характеризуя клинико-патогенетическое значение МИД, надо в первую очередь, отме-

тить, что с ее помощью удалось вполне удовлетворительно интерпретировать патогенез иммунодефицитов в процессе развития ряда соматических и даже инфекционных болезней.

Так, с позиций этой концепции объяснение получило происхождение умеренно выраженной иммунологической недостаточности у лиц с развившимися на основе метаболического синдрома "болезнями цивилизации". Такие иммунодефициты, будучи патогенетически компонентом этих заболеваний, способны в части случаев (при сахарном диабете и атеросклерозе) приобретать и вполне конкретное клиническое значение в форме снижения у этих лиц резистентности к вторичным инфекциям и объяснить причину повышения частоты инфекционных осложнений при перечисленных заболеваниях.

Более того, концепция о МИД позволила глубже понять причины развития иммунодефицитов при хронических заболеваниях внутренних органов. Такие иммунодефициты развиваются как МИД, являющиеся последствиями прогрессирующих или даже персистирующих дисфункций соответствующих органов и систем - легких, почек, печени и других органов и систем, функциональное состояние которых оказывает существенное влияние на показатели метаболизма [24].

Конкретизируя механизмы их формирования отметим, что при заболеваниях органов системы кровообращения, кроветворения и дыхания важнейшим индуктором формирования МИД становятся многокомпонентные метаболические последствия гипоксии. Последняя же при болезнях сердечно-сосудистой системы носит циркуляторный характер, при заболеваниях легких - вентиляционный, а при заболеваниях крови, сопровождающихся анемией - гемический характер. Очевидно, что во всех этих случаях иммунодефицит имеет "субстратдефицитное" происхождение (дефицит кислорода).

При болезнях почек развитие иммунодефицита инициируется метаболическими последствиями почечной недостаточности, которая даже при субклиническом течении сопровождается азотемией и сопряженными с ней нарушениями обмена белков и

электролитов.

При хронических болезнях печени МИД формируется за счет суммации, а возможно, потенцирования двух компонентов, первый из которых обусловлен нарушением метаболических процессов, которые регулируются печенью, а второй является следствием снижения детоксицирующей функции этого органа и развития "токсической" МИД [18].

Концепция о МИД позволила более полно охарактеризовать патогенез иммунологической недостаточности, отмечаемой при многих инфекционных заболеваниях [21].

При инфекциях, избирательно поражающих определенные органы и системы, развитие МИД является результатом метаболических расстройств, которые обусловлены дисфункцией соответствующих органов. К примеру, при вирусных гепатитах развитие МИД имеет сходство с ее развитием при других заболеваниях печени, а при туберкулезе легких формирование МИД связано с гипоксией [5].

Надо также отметить, что развитие МИД может усилить уже имеющиеся у пациентов иммунодефицитные состояния, обусловленные иммунодепрессивным действием возбудителя инфекции. Так, при клинически манифестной ВИЧ-инфекции, иммунодепрессия, обусловленная реализацией прямого иммуноотропнотоксического действия ВИЧ, может усугубиться за счет метаболических сдвигов, вызванных каскадной реализацией плейотропного патогенного действия ВИЧ и развития wasting-синдрома [14, 27].

И, наконец, отметим, что концепция о МИД позволила раскрыть один из механизмов, за счет которого инфекции, вызванные вирусами, не обладающими истинными онкогенными свойствами, могут играть роль фактора, способного повышать частоту возникновения ЗО. В основе этого механизма лежит то, что такие вирусы, поражая определенные органы и ткани, выступают в качестве дезинтеграторов метаболического гомеостаза - именно эти нарушения, включающие и развитие МИД, становятся причиной формирования в инфицированном организме предрасположенности к опухолевому росту [11].

Завершая обсуждение значения МИД, надо подчеркнуть, что связанная с ее исследованием идентификация биохимических механизмов формирования эндогенных иммунодепрессий значительно расширило возможности оценки иммунологической подоплеку при многих формах разнообразной по этиологии патологии. Поэтому представление о МИД как о "запускаемом" различными биохимическими механизмами типовом патогенетическом процессе стало той концепцией, которая предоставила исследователям дополнительные возможности для углубленного изучения целого ряда междисциплинарных проблем, сопряженных, с одной стороны, с иммунологией и биохимией, а с другой стороны, с рядом биомедицинских наук и клинических дисциплин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Патологическая физиология. М.: Триада-Х, 2002, 570 с.
2. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Роль неонкогенных вирусов в этиопатогенезе онкологических заболеваний. // Азерб. Ж. онкологии, 2008, N.2, с.3-10;
3. Ассоциация иммунных и биохимических расстройств при патологических процессах. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. А.В.Караулова. М.: МИА, 2002, с.142-157;
4. Бернштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000;
5. Гамидова Н.А., Мамедов М.К. Роль печени в обеспечении структурного гомеостаза. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, N.3, с.56-60;
6. Дильман В.М. Метаболическая регуляция иммунного гомеостаза - В кн.: Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза. Л. Медицина, 1986, с.191-192.
7. Дильман В.М., Цырлина Е.В. Влияние внутренней среды организма на возникновение и развитие опухолей. - В кн.: Общая онкология. Под ред. Н.П.Напалкова. М.: Медицина, 1989, с.119-142.
8. Иммунодефицитные состояния. Под ред. В.С.Смирнова, И.С.Фредлина. СПб.: Фолиант, 2000, 568 с.
9. Козлов В.А., Кудяева О.Т. Иммунная система и физические нагрузки - Мед. иммунология, 2002, N.3, с.427-439;
10. Ломакин М.С. Иммунобиологический надзор. М.: Медицина, 1990, 256 с.;
11. Мамедов М.К. О предрасположенности к опухолям. // Азерб. Ж. онкологии, 2001, N.2, с.99-108;
12. Мамедов М.К. О механизмах развития иммунодепрессии у онкологических больных. // Азерб. Ж. онкологии, 2004, N.2, с.188-190;
13. Мамедов М.К. Современные представления о патогенезе онкологических заболеваний. // Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.2, с.163-173;
14. Мамедов М.К. Патогенез иммунологических нарушений при ВИЧ-инфекции. // Биомедицина, 2007, N.4, с.3-8;
15. Мамедов М.К. Апоптоз: роль в обеспечении гомеостаза и зна-

- чение в патологии. // Азерб. Ж. онкологии, 2007, N.2, с.135-145;
16. Мамедов М.К. О молекулярно-биохимических механизмах формирования системной иммунодепрессии у онкологических больных. // Биомедицина, 2009, N.2, с.3-8;
  17. Мамедов М.К. Цитокины как эфферентные элементы единой системы гуморальной регуляции жизнедеятельности клеток. // Там же, Биомедицина, 2010, N.4, с.32-39;
  18. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Роль гипермодуляции процессов пероксидации в патогенезе и медикаментозной коррекции вторичных иммунодефицитов. // Биомедицина, 2008, N.4, с.27-29;
  19. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Современные представления о гомеостазе. // Азерб. Ж. онкологии, 2003, N.2, с.129-138;
  20. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Клеточная теория иммунитета - этапы эволюции за 125 лет. // Биомедицина, 2008, N.1, с.55-60;
  21. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Иммунодефициты инфекционной этиологии: феноменология, патогенетические типы и механизмы формирования. // Современные достижения азерб. медицины, 2010, N.4, с.10-13;
  22. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А., Гамидова Н.А., Дадашева А.Э. Активность аденозиндезаминазы в иммунных клетках как биохимический показатель состояния иммунологически обусловленной резистентности. // Азерб. Ж. метаболизма, 2004, N.2, с.51-53;
  23. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. М.: Медицина-Здоровье, 2003, 240 с.
  24. Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов. Под ред. И.М.Ганджи. Киев: Здоров'я, 1985, с.228-255.
  25. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии. - Иммунология, 2001, N.4, с.4-6;
  26. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М., 2004, 168 с.;
  27. Dobs A., Brown T. Metabolic abnormalities in HIV disease. // J. AIDS, 2002, v.31S., p.70-77;
  28. Janeway's immunobiology. Eds. K.Murphy, P.Travers. M.Walport. 7-th ed. NY-London: Garland Science, 2008;
  29. Dang C., Semenza G. Oncogenic alterations of metabolism. - Trends in biochemical studies, 1999, v.24, p.68-72.

## SUMMARY

### Metabolic immunodepression: mechanisms of development, clinical and pathogenetical significance

M.Mamedov

National oncology center, Baku

The author describes evolution of views to pathogenesis of endogenous immunodepression with unknown etiology and forming conception of metabolic immunodepression (MID). He demonstrated according modern variant of this conception development of MID can be induced with several different biochemical mechanisms. Besides it is presented some aspects of MID in investigation of different somatic and infectious diseases.

Поступила 15.03.2011

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### Эпидемиологические, вирусологические и патогенетические характеристики инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования

А.Э.Дадашева

НИИ гематологии и трансфузиологии им.Б.Эйвазова, г.Баку

Важная роль в поддержании интенсивности циркуляции вирусов гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) на высоком уровне принадлежит контингентам лиц из "групп с высоким риском" инфицирования этими вирусами [24].

Ранее, взяв за основу способность ВГВ и ВГС передаваться посредством контактного и парентерального механизмов инфицирования и, в зависимости от преимущественной реализации этих механизмов инфицирования в пределах разных групп с высоким риском инфицирования, мы условно выделили два типа таких групп [17].

При этом, мы указывали, что наибольшее эпидемиологическое значение имеют группы с высоким риском парентерального инфицирования (ГВРПИ). Они являются важнейшими коллективными "резервуарами" сохранения ВГВ и ВГС - из них вирусы регулярно "выносятся" в общую популяцию населения, поддерживая соответствующие эпидемические процессы в масштабах, характерных для начала XXI в [9].

Необходимость повышения эффективности профилактических мероприятий, проводимых в отношении этих групп требует расширения информации об эпидемиологических и, в том числе, региональных, особенностях этих инфекций среди лиц из указанных контингентов.

Кроме того, мы отмечали, что объединение разных ГВРПИ целесообразно и с клинической точки зрения, поскольку протекая у лиц из ГВРПИ, ВГВ- и ВГС-инфекции могут обретать определенные клинико-патогенети-

ческие особенности, отличающие их течение у лиц, не относящихся к этим группам [4].

Вместе с тем, общие закономерности в изменении клинико-патогенетических характеристик этих инфекций у инфицированных лиц из разных ГВРПИ, как и вызывающие эти изменения причины, до сих пор систематически не исследовались. Поэтому выяснение этих закономерностей и идентификация общих причин, лежащих в основе патогенетического и клинического своеобразия ВГВ- и ВГС-инфекций у лиц, принадлежащих к различным ГВРПИ, нам представлялось весьма важным с научно-клинической точки зрения.

Поэтому мы полагали, что результаты целенаправленного изучения проблемы ВГВ и ВГС у парентерально инфицированных ими лиц из разных ГВРПИ смогут расширить теоретическую основу для дальнейшего совершенствования подходов к диагностике и лечению вирусных гепатитов у упомянутого контингента лиц. Это и побудило нас сосредоточить внимание на исследовании некоторых эпидемиологических, патогенетических и клинико-терапевтических аспектов этой проблемы.

Целью такого исследования было определение важнейших особенностей распространения инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди живущих в Азербайджане лиц из различных ГВРПИ, выяснение общих клинико-патогенетических особенностей этих инфекций у лиц из ГВРПИ, а также оценка возможностей индивидуализации этиотропной терапии путем

использования дополнительных противовирусных препаратов.

В данном сообщении мы приводим важнейшие результаты, сгруппированные в соответствии с характером решенных научных задач.

**СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНФИЦИРОВАНИЯ У ЛИЦ ИЗ ГВРПИ.** Ограниченность сведений о широте распространения ВГВ- и ВГС-инфекций среди лиц из различных ГВРПИ, проживающих в Азербайджане, препятствует формированию объективного представления об эпидемиологической ситуации среди представителей различных ГВРПИ, живущих в Азербайджане. Между тем, эта ситуация является важнейшим сегментом эпидемиологической ситуации в отношении ВГВ- и ВГС-инфекций, ныне сложившейся в стране, в целом.

Это побудило нас осуществить собственное серологическое исследование, специально посвященное оценке широты распространенности ВГВ- и ВГС-инфекций среди постоянно проживающих в Азербайджане контингентов лиц, относящихся к нескольким различным ГВРПИ. Целью исследования было обнаружение в сыворотках крови этих лиц серологических маркеров инфицирования ВГВ (HBsAg) и ВГС (anti-HCV).

Исследованию были подвергнуты сыворотки крови, полученные у лиц из 5 разных ГВРПИ: лиц с субклинической ВИЧ-инфекцией, больных туберкулезом легких (ТБЛ), больных гемобластозами (ГБ), находящихся на гемодиализе (ГД) больных хронической почечной недостаточностью (ХПН), а также лиц, регулярно потребляв-

ших инъекционные наркотики (ПИН). Кроме того, были исследованы сыворотки крови лиц из контрольной группы, представленной внешне здоровыми жителями г.Баку в возрасте 18-60 лет, однократно сдавших кровь как безвозмездные доноры. Число исследованных нами сывороток указано в таблице 1, в которой приведены и результаты этого исследования.

Сопоставив цифровые показатели, приведенные в этой таблице, мы пришли 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 у группы здоровых жителей страны.

В то же время, каждая из этих ГВРПИ характеризовалась определенными особенностями в отношении частоты изолированного и сочетанного выявления HBsAg и anti-HCV, отражающими их потенциальное эпидемиологическое значение в качестве коллективных резервуаров ВГВ и ВГС и их распространение в общей популяции населения.

Взяв за основу величину суммарного показателя инфицированности лиц из каждой из обследованных групп и сравнив его с аналогичным показателем у здоровых лиц, мы пришли к заключению о том, что наиболее интенсивной циркуляция ВГВ и ВГС была среди ВИЧ-инфицированных лиц и ПИН - в составе этих групп находилось более половины лиц, инфицированных указанными вирусами.

Менее интенсивно циркуляция этих

**Таблица 1. Частота изолированного и сочетанного выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС в сыворотках крови лиц, относившихся к различным ГВРПИ**

Контингенты лиц, у которых были получены сыворотки	Число сывороток	Частота выявления маркеров			
		только HBsAg	только anti-HCV	HBsAg и anti-HCV	всего
ВИЧ-инфицированные	1320	1,3%	49,0%	8,9%	59,2%
Больные ТБЛ	600	9,0%	12,2%	2,3%	23,5%
Больные ГБ	440	10,7%	19,8%	2,0%	32,5%
Больные ХПН (на ГД)	434	9,9%	19,4%	3,5%	32,7%
ПИН	425	2,8%	51,1%	7,1%	60,0%
Всего	3219	5,4%	34,3%	5,8%	45,4%
Здоровые лица	1541	2,9%	4,0%	0,6%	7,5%

вирусов происходила среди больных ГВ и находившихся на ГД больных ХПН - в этих группах 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 [15].

**ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИЙ ВГВ И ВГС.** 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.

Учитывая ограниченность сведений о вирусологических параметрах циркулирующих в Азербайджане популяций ВГВ и ВГС, мы задались целью, используя адекватные серологические и молекулярно-генетические методы, определить важнейшие характеристики этих вирусов.

В отношении популяции ВГВ предстояло определить три популяционные характеристики: 1) соотношение частот выявления "диких" и мутантных вариантов ВГВ; 2) доминирующие субтипы вируса и 3) доминирующие генотипы ВГВ.

Широту распространения генетических вариантов ВГВ оценили путем сопоставления результатов определения в одних и тех же сыворотках нескольких антигенных и антительных маркеров ВГВ-инфекции. При этом, "дикими" вариантами ВГВ считали вирусы, полноценные в антигенном отношении, т.е. экспрессирующие все 3 основных антигена - HBsAg, HBeAg и HBcAg.

Сопоставив полученные результаты, мы пришли к заключению о том, что среди лиц из ГВРПИ и здоровых лиц из контрольной группы наряду с "дикими" вариантами ВГВ, циркулируют и три мутантных варианта этого вируса, а частота выявления каждого из них у лиц из разных ГВРПИ и у здоровых лиц из контрольной группы не имели между собой статистически устойчивых различий.

При этом, основная масса популяции ВГВ была представлена "диким" вариантом вируса (он был выявлен в 75,5% всех сывороток).

Среди мутантных вариантов ВГВ чаще всего выявлялся ВГВ, дефектный по экспрессии HBeAg (в 17,3% сыворотках) и реже ВГВ, дефектный по экспрессии HBcAg (в 6,3% сыворотках). Вариант ВГВ, дефектный по экспрессии HBsAg был выявлен менее, чем в 1% случаев. Отметим, что последний вариант ВГВ нами был идентифицирован впервые.

Задача по определению субтиповой принадлежности ВГВ была решена путем исследования сывороток с помощью иммуноферментной тест-системы на основе моноклональных антител к детерминантам HBsAg.

Исходя из результатов этого исследования, мы пришли к выводу о том, что во всех сыворотках присутствовал HBsAg, относящийся к одному из двух субтипов ВГВ - adw или auw. При этом к субтипу adw принадлежали вирусы, содержащиеся в 92,2% сывороток, а к субтипу auw - 7,8% сывороток. При этом, субтиповой состав ВГВ у лиц из ГВРПИ не имел существенного отличия от такового у здоровых лиц из контрольной групп.

Определение генотипной принадлежности вирусов в этих сыворотках осуществлялось иммуноферментным методом с использованием специализированной тест-системы "HBV genotype ELISA" на основе моноклональных антител к pre-S2 антигену каждого из 6-ти генотипов ВГВ - A, B, C, D, E и F [16].

Анализ полученных результатов показал, что содержащиеся во всех исследованных сыворотках вирусы относились только к двум из генотипов: к генотипу A (выявился в 9,5% сывороток) и к генотипу D (выявился в 90,5% сывороток). При этом, соотношение частоты выявления этих генотипов у лиц из ГВРПИ не имело существенного отличия от такового у здоровых лиц из контрольной группы.

Вирусологическая характеристика ВГС-инфекции в конечном итоге, ограничилась определением генотипной принадлежности ВГС, предположительно содержащихся в сы-

воротках, в которых ранее были выявлены anti-HCV.

Для подтверждения факта присутствия ВГС в таких сыворотках и концентрации в них вирусной РНК (вирусная нагрузка), последние были исследованы с помощью обратнo-транскриптазной полимеразной цепной реакции (RT-PCR).

Определив уровень вирусной нагрузки в ВГС-позитивных сыворотках, мы сравнили результаты, полученные при исследовании сывороток здоровых лиц и лиц из ГВРПИ. При таком сравнении мы выделили два типа сывороток: содержащих РНК ВГС в концентрации до 500 тыс копий в мл и содержащих ее в концентрации 500 тыс копий в мл и выше. Далее мы сравнили среднюю частоту выявления сывороток с высокой вирусной нагрузкой у лиц из ГВРПИ, которая составила 73,2+4,5% с частотой выявления таких же сывороток у здоровых лиц, оказавшейся равной 38,2+8,3%; первая величина устойчиво превосходила последнюю величину ( $p < 0,05$ ). Это позволило полагать, что ВГС-инфекция у лиц из ГВРПИ чаще протекала с высокой вирусной нагрузкой, нежели у здоровых лиц из контрольной группы.

И, наконец, все сыворотки, содержащие вирусную РНК, были исследованы с помощью RT-PCR, воспроизведенной с типовыми праймерами, идентифицирующими 3 основных генотипа ВГС. Судя по полученным результатам генотипы "1", "2" и "3" 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 групп.

Итак, несмотря на то, что лица из разных ГВРПИ заметно отличались от здоровых лиц из контрольной группы более высокими частотами выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС, в нашем наблюдении у лиц из ГВРПИ не были обнаружены каких-либо существенных отличий в отношении вирусологических характеристик по-

пуляций этих вирусов [21].

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИЙ У ЛИЦ ИЗ ГВРПИ.** Поскольку сведения об общих клинико-патогенетических особенностях инфекций, вызванных ВГВ и ВГС у лиц из разных ГВРПИ, все еще остаются ограниченными, а имеющаяся информация по этому вопросу не обобщена и в должной степени не оценена, мы попытались выявить некоторые общие закономерности изменений важнейших клинико-патогенетических характеристик этих инфекций у инфицированных лиц из разных ГВРПИ.

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: 1 - инаппарантным; 2 - гиперферментемическим; 3 - гипербилирубинемическим и 4 - желтушным, соответственно.

При 1-ом варианте в сыворотке отсутствовали изменения активности АлАТ и концентрации БР в крови, при 2-ом варианте в сыворотке выявлялось лишь повышение активности АлАТ, не сопровождавшееся повышением уровня БР, а при 3-м варианте - в сыворотках выявлялось повышение как активности АлАТ, так и концентрации БР, но последняя не превышала 50 мМ/л, т.е. уровня БР, при котором симптом желтухи обычно еще визуально не проявляется. 4-й вариант течения определялся по значительному повышению концентрации БР, превышающей 50 мМ/л.

Учитывая, что среди лиц из некоторых ГВРПИ отмечалась относительно высокая частота одновременного выявления HBsAg и anti-HCV в одних и тех же сыворотках, указанные варианты течения обеих инфекций в отдельности идентифицировались в сыворотках 3 подгруппах лиц из каждой ГВРПИ: содержащих только HBsAg, содержащих только anti-HCV и содержащих как HBsAg, так anti-HCV.

Частота регистрации предусмотренных нами четырех патогенетических вариантов течения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС у лиц из пяти разных ГВРПИ представлены в таблице 2.

Из этой таблицы следует, что у относившихся ко всем пяти ГВРПИ лиц с наличием в крови как только HBsAg и только anti-HCV, так и у лиц, у которых были обнаружены оба эти маркера, были отмечены все три патогенетических варианта течения. В то же время, соотношение между частотой регистрации этих вариантов у лиц из разных ГВРПИ имело свои особенности.

Не имея возможности не только проспективно наблюдать, но и клинически обследовать лиц, которым принадлежали исследованные сыворотки, мы не могли объективно определить имевшиеся у них клинические формы течения этих инфекций. Поэтому мы ограничились определением в каждой ГВРПИ соотношения частоты регистрации инаппарантного варианта и общей частоты остальных трех вариантов, которые сопровождались появлением в крови биохимических признаков повреждения (и дисфункции) гепатоцитов.

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 оба эти маркера, оказалось достаточно близким. Данный факт мы связали с существованием определенного сходства тех звеньев патогенеза этих инфекций, которые связаны с иммуноопосредованными механизмами повреждения гепатоцитов [3].

Вместе с тем, оказалось, что величина этого соотношения, а значит и частота регистрации инаппарантного варианта, в разных ГВРПИ оказалась различной. Так, у лиц с субклинической ВИЧ-инфекцией оно составило 88,1 : 11,9, у больных ТБЛ - 24,1 : 75,9, у больных ГБ - 51,0 : 49,0, у находящихся на ГД больных ХПН - 72,5 : 27,5, а у ПИН - 31,0 : 69,0.

В зависимости от величины этого соотношения, мы разделили все ГВРПИ на три типа.

К первому типу мы отнесли лиц с субклинической ВИЧ-инфекцией и находящихся на ГД больных ХПН, у которых при обеих инфекциях частота инаппарантного варианта отчетливо превалировала над частотой регистрации остальных трех вариантов.

Ко второму типу были отнесены только больные ГБ, у которых инаппарантный вариант регистрировался с частотой, примерно равной общей частоте регистрации вариантов с биохимическими признаками развития гепатопатии.

И, наконец, к третьему типу мы отнесли больных ТБЛ и ПИН, у которых при обеих

**Таблица 2. Частота регистрации патогенетических вариантов течения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС у лиц из разных ГВРПИ**

Сыворотки, полученные у:	Выявленные маркеры инфицирования	Число сывороток	Патогенетические варианты			
			1-й	2-й	3-й	4-й
лиц с субклинической ВИЧ-инфекцией	HBsAg	17	94,1%	5,9%	0	0
	anti-HCV	647	88,6%	7,0%	3,7%	0,8%
	оба маркера	118	84,7%	11,0%	3,6%	0,7%
больных туберкулезом легких	HBsAg	54	31,5%	59,3%	9,3%	0
	anti-HCV	73	20,5%	69,9%	5,5%	4,1%
	оба маркера	14	14,3%	64,3%	14,3%	7,1%
больных гемобластозами	HBsAg	47	57,4%	21,2%	19,3%	2,1%
	anti-HCV	87	49,4%	31,0%	16,2%	3,4%
	оба маркера	9	33,3%	33,3%	22,2%	11,1%
больных ХПН, находящихся на гемодиализе	HBsAg	43	74,4%	23,3%	2,3%	0
	anti-HCV	84	72,6%	22,6%	3,6%	1,2%
	оба маркера	15	66,7%	26,7%	6,6%	0
потребителей инъекционных наркотиков	HBsAg	12	25,0%	41,7%	25,0%	8,3%
	anti-HCV	213	31,4%	36,2%	27,2%	5,2%
	оба маркера	30	30,0%	33,3%	26,7%	10,0%

инфекциях частота регистрации инаппарантного варианта течения оказалась заметно ниже общей частоты регистрации вариантов, сопровождавшихся появлением биохимических признаков патологии печени [10].

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

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ ЛИЦ ИЗ ГВРПИ.** Ранее мы отмечали, что существенной особенностью лиц, относящихся к различным ГВРПИ является то, что у большинства из них еще до инфицирования ВГВ или ВГС имеются различные хронические заболевания, развитие которых у этих лиц ведет к формированию у них особого преморбидного состояния, которое при инфицировании этих лиц ВГВ или ВГС приобретает важное патогенетическое и клиническое значение в качестве фона, на котором у них развиваются соответствующие инфекции [6, 18].

На основе анализа почерпнутых из литературы сведений об особенностях состояния организма лиц из указанных выше ГВРПИ, мы пришли к выводу о том, что общая особенность таких лиц, которая предопределяет специфику имеющегося у них преморбидного состояния заключается в том, что у большинства из них имеются различные иммунологические нарушения, а у части из них - еще и лабораторные признаки гепатоцеллюлярной дисфункции [12]. Это позволяет рассматривать их как иммунокомпрометированных лиц, у части из которых имеется субклиническая дисфункция печени [19].

Поскольку наличие упомянутого преморбидного состояния у этих лиц может становиться причиной изменения патогенетических и даже клинических характеристик протекающих у них вирусных гепатитов, а также ограничивать возможности назначения им противовирусных препаратов, мы сочли возможным считать инфицированных ВГВ или ВГС лиц особым клиническим контингентом пациентов [7].

Это, в свою очередь, побудило нас осуществить специальное исследование, посвя-

щенное оценке значимости патогенетических компонентов указанного преморбидного состояния у лиц из различных ГВРПИ, не инфицированных гепатотропными вирусами.

В частности, мы провели исследование, в котором у лиц из пяти разных ГВРПИ были определены важнейшие показатели врожденного иммунитета (ВИМ) - наиболее консервативного звена иммунологической реактивности.

Для оценки состояния ВИМ были использованы 4 иммунологических метода для определения в крови: 1) с помощью НСТ-теста процентного содержания в крови активных в функциональном отношении нейтрофилов; 2) процентного содержания в крови естественных киллерных клеток; 3) цитотоксической активности последних в отношении аллогенных клеток и 4) концентрации альфа-интерферона (ИФН). Кроме того, у всех обследованных была определена активность аденозиндезаминазы (АДА) в лимфоцитах.

С помощью этих методов мы исследовали образцы крови 38 лиц с субклинической ВИЧ-инфекцией, 50 больных ТБЛ, 40 больных ГБ, 70 больных ХПН, находящихся на гемодиализе и 60 ПИН, у которых маркеры инфицирования ВГВ и ВГС отсутствовали.

Сопоставив результаты этого исследования, мы пришли к заключению о том, что отчетливые признаки депрессии ВИМ были выявлены у лиц из всех ГВРПИ. При этом, частота и выраженность этих признаков убывали в ряду: "лица с ВИЧ-инфекцией - больные ХПН - больные ГБ - больные ТБЛ - ПИН" [8, 11, 20, 23].

Мы также провели исследование, целью которого было определение частоты выявления биохимических признаков дисфункции печени. А поскольку у обследованных нами лиц из ГВРПИ ни в одном случае не было отмечено жалоб или клинических симптомов заболевания печени, такую дисфункцию мы обозначили как "субклиническую гепатопатию" (СКГ).

Исследование включало определение в сыворотке крови активности АлАТ, аспаргатаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы, а также концентрации в них билирубина (БР). Кроме того, в крови (в эритроцитах) всех этих лиц определили кон-

центрацию восстановленного глутатиона.

При анализе результатов мы принимали во внимание не только цифровые величины определенных параметров, но и частоту обнаружения их отклонения от нормальных величин среди обследованных, сравнивая ее с частотой обнаружения аналогичных отклонений у лиц из контрольной группы или у лиц из другой группы. С этой целью, мы подсчитывали число лиц, имеющих повышение (в случае "печеночных" ферментов и билирубина) или понижение (в случае определения глутатиона) указанных показателей. Такой подход позволял легко и более наглядно осуществить сравнение между соответствующими показателями у лиц из различных обследованных групп.

Такому обследованию были подвергнуты 80 ВИЧ-инфицированных лиц, 60 больных ТБЛ, 94 больных ГБ, 60 находящихся на ГД больных ХПН, а также 60 ПИН. В качестве контрольной группы были обследованы сыворотки и образцы крови 200 внешне здоровых лиц из контрольной группы.

Согласно результатам, полученным в этом исследовании, средняя частота выявления повышения активности АлАТ, наиболее чувствительного биохимического признака СКГ у лиц из ГВРПИ ощутимо превышала таковую у здоровых лиц. При этом, однако, частота выявления этого лабораторного признака СКГ в группах лиц из разных ГВРПИ не была одинаковой. Так, частота выявления этого признака СКГ убывала в ряду: "ПИН - больные ТБЛ - больные ГБ - лица с ВИЧ-инфекцией - больные ХПН" [14, 22].

Таким образом, результаты иммунологического и биохимического исследований крови лиц из различных ГВРПИ позволили прийти к заключению о том, что эти лица действительно отличаются наличием у них более или менее выраженных признаков иммунокомпрометации и субклинической гепатоцеллюлярной дисфункцией.

Однако соотношение этих патогенетических составляющих у этих лиц оказалось различным. Так, если иммунокомпрометация была наиболее выраженной у лиц с ВИЧ-инфекцией, больных ТБЛ и находящихся на ГД больных ХПН, то более часто признаки СКГ выяв-

лялись у ПИН, больных ТБЛ и больных ГБ.

Последняя закономерность позволила дать приемлемую, на наш взгляд, интерпретацию выявленного нами патогенетического своеобразия развития гепатотропных инфекций у лиц из разных ГВРПИ и связать его с особенностями преморбидного состояния организма лиц, принадлежащих к разным ГВРПИ.

Исходя из этой посылки, мы полагали, что преимущественное течение этих инфекций в том или ином патогенетическом варианте у лиц из разных ГВРПИ предопределялось балансом между выраженностью у них указанных компонентов преморбидного фона: иммунологической недостаточностью и субклинической дисфункцией печени.

Это позволило полагать, что преимущественно инаппарантное течение этих инфекций отмечалось у лиц из тех ГВРПИ, у которых более выраженной была иммунокомпрометация - у этих лиц интенсивность иммунозависимой деструкции гепатоцитов была пониженной. Соответственно, более частые случаи течения, сопровождавшегося биохимическими признаками дисфункции были отмечены у лиц из тех ГВРПИ, для которых более характерно наличие изначально более выраженной субклинической гепатоцеллюлярной дисфункции.

**ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ.** Как известно, лица из ГВРПИ, количество которых ныне исчисляется десятками миллионов, намного чаще других категорий населения инфицируясь ВГВ и ВГС, заболевают гепатитом В (ГВ) и особенно С (ГС), составляя значительную часть всех больных с этими диагнозами. Это обстоятельство ставит на повестку ряд существенных по значению клинических вопросов и, в первую очередь, вопросы, связанные с противовирусной терапией (ПВТ) ГВ и ГС у больных из числа лиц, относящихся к ГВРПИ.

Наличие у них особых преморбидных состояний в ряде ситуаций способно выступать в качестве существенного по клинической значимости фактора, ограничивающего возможности применения, а порой и вовсе препятствующего проведению такой терапии.

В частности, факт изначальной иммунокомпрометации таких больных, сам по себе, ставит серьезное ограничение на применение потенциально иммунотропных 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, занимают важное место в ПВТ больных ГВ и составляют основу такой терапии больных ГС. К этому надо добавить, что больным ХПН противопоказано назначение рибавирина, который также является неотъемлемой частью ПВТ ГС.

Это побудило нас рассмотреть вопрос об индивидуализации лечения наиболее многочисленной группы больных хроническим ГС (ХГС) из числа лиц, относящихся к ГВРПИ и, в частности, о возможности применения с этой целью лекарственного препарата тимозина-альфа1 (Ta1), обладающего высокой, сопоставимой с таковой у ИФН, противовирусной активностью (в том числе, в отношении ВГВ и ВГС), но при этом практически лишенного токсических и каких-либо клинически значимых побочных эффектов.

С этой целью мы проанализировали предоставленные нам результаты наблюдения за несколькими группами больных ХГС и, в том числе, относящихся к некоторым из ГВРПИ, в ПВТ которых использовался Ta1 в форме коммерческого препарата "задаксин" (ЗД).

Кроме того, мы приняли непосредственное участие в клинико-лабораторном наблюдении, в ходе которого было исследовано влияние Ta1 на активность аденозиндезаминазы в иммуноцитах и цитотоксическую активность этих клеток. Судя по полученным результатам, парентеральное введение ЗД повысило функциональную активность эффекторных иммуноцитов, по крайней мере, часть из которых обеспечивает деструкцию клеток, инфицированных вирусом [13].

Далее мы сопоставили данные о переносимости больными и эффективности стандартных программ комбинированной ПВТ, проводимой препаратами ИФН и аналогичные данные о больных, в лечении которых

использовались несколько программ, включавших введение ЗД. В частности, для больных ХГС были использованы 3 программы: 1) включавшие ЗД в качестве третьего компонента (вместе с пегасисом и рибавирином), 2) включавшие ЗД вместо препарата ИФН для лечения больных, имевших противопоказания к назначению ИФН и 3) включавшие ЗД вместо рибавирина для лечения больных, имевших противопоказания к назначению рибавирина [1, 2, 5, 25].

Проанализировав результаты указанных наблюдений мы пришли к заключению о том, что для противовирусного лечения больных ХГС, имеющих противопоказания к назначению как препаратов ИФН, так и рибавирина может использоваться ЗД. При этом, показатели эффективности применения ЗД в таких ситуациях оказались вполне сопоставимыми с таковыми при применении стандартной программы комбинированной ПВТ.

Резюмируя результаты наших клинических наблюдений, можно было полагать, что применение ЗД 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.

В заключение необходимо отметить, что опираясь на данные, полученные в ходе наших наблюдений, можно утверждать, что в основе своеобразия лиц из большинства ГВРПИ, как потенциальных больных ГВ или ГС, лежат характерные для большинства из них преморбидные состояния. И несмотря на различные механизмы формирования этих состояний, именно их наличие позволяет объединить лиц из разных ГВРПИ в особый и достаточно многочисленный клинический контингент пациентов, нуждающийся в повышенном внимании врача.

## ЛИТЕРАТУРА

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

С.М. Задаксин как третий компонент комбинированной противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С.- Медицина(Алматы), 2011, N.4, с.8-10

3. 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;

4. Дадашева А.Э. Эпидемиологическое и клиническое значение групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатита В и С.- Здоровье, 2010, N.1, с.198-201;

5. Дадашева А.Э. Задаксин в терапии больных хроническим гепатитом С, имевших противопоказания к назначению рибавирина или интерферонов. - Биомедицина, 2010, N.4, с.25-27;

6. 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;

7. Дадашева А.Э. Клинические особенности лиц из групп с высоким риском, парентерального инфицированных вирусами гепатитов В и С. // Украинский медицинский альманах, 2011, N.3, с.34-37.

8. Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Лабораторные признаки иммунокомпрометации у лиц, относящихся к группам высокого риска парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. - В кн.: Современ. проблемы инфекционной патологии. Уфа, 2008, с.34-35;

9. 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.

10. Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Михайлов М.И. Патогенетическая характеристика инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Современные достижения азерб. медицины, 2011, N.2, с.18-23;

11. 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.

12. 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, с.8-11;

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

14. 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 азерб. медицины, 2011, N.1, с.53-57;

15. 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;

16. Исаева О.В., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Генотипная принадлежность изолятов вируса гепатита В в сыворотках парентерально инфицированных лиц из групп с высоким риском инфицирования. - Современные достижения азерб. медицины, 2011, N.1, с.213-214.

17. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Механизм инфицирования как основа классификации групп высокого риска инфицирования вирусами гепатита В и С. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2006, N.2, с.42-45;

18. 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.

19. 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.

20. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. и др. 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;

21. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э. и др. Вирологические характеристики инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Современные достижения азерб. медицины, 2011, N.2, с.14-18.

22. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Дадашева А.Э. и др. Субклиническая гепатопатия как компонент особого преморбидного состояния лиц из некоторых групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. - Здоровье, 2010, N.9, с.87-91.

23. 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.

24. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. М.: ГОУ ВУНМЦ, 2003. - 383 С.

25. Dadasheva A., Mamedov M., Kadyrova A. Alpha-interferon and thymosin-alpha1 in therapy of chronic hepatitis C at special groups of patients // Hepatology International (Kyoto) 2007, N.1, 155.

## SUMMARY

### **Epidemiological, virological and pathological characteristics of infections caused with hepatitis B and C viruses among persons from groups with high risk parenteral contamination**

**A.Dadasheva**

*Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Baku*

The author presented main results of observation devoted to study done for determination the spreading degree of hepatitis B and C viral infection among living in Azerbaijan persons from different groups with high risk of parenteral contamination with hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) and several virologic, pathological, clinical and therapeutic aspects of these infections developed in persons from above mentioned groups.

Поступила 05.04.2011

## Эпидемиологический надзор за бешенством в Азербайджане

Р.И.Исмаилова, Р.М.Абдуллаев, А.Ш.Исмаилов, Н.М.Устун  
Республиканская Противочумная Станция, г.Баку

Заболеваемость бешенством регистрируется на территории большинства стран мира, где ежегодно свыше 10 млн. человек получают различные повреждения от животных и более 4 млн. человек - специфическую антирабическую помощь. Бешенство до сих пор остается практически неизменным заболеванием, от него ежегодно погибают до 50 тыс. человек. Эпизоото-эпидемиологическая обстановка особенно не благополучна в развивающихся странах, где борьба с бешенством у людей и собак стала неотложной необходимостью. В мире на современном этапе происходит глобальный рост рабической инфекции. То же самое отмечается и в Азербайджане, где социально-эпидемиологическое значение проблемы бешенства в последние годы неуклонно растет, в том числе вследствие формирования новых очагов инфекций [1]. Современные эпидемиологические особенности гидрофобии свидетельствуют о том, что:

- заражение людей происходит преимущественно в природных очагах бешенства; основными источниками заражения людей являются дикие, домашние и сельскохозяйственные животные;
- преимущественно поражаются жители сельской местности;
- существует выраженная сезонность - заражения людей происходит преимущественно в весенне-летний период;
- основная часть заболевших - людей активного возраста;
- у заболевших отмечается преобладание повреждений опасной локализации - голова, кисти, пальцы рук;
- общая часть заболевших либо не обращаются за антирабической помощью, либо обращаются слишком поздно;
- имеет место врачебные ошибки.

Одной из причин возникновения заболевания и гибели людей от гидрофобии являет-

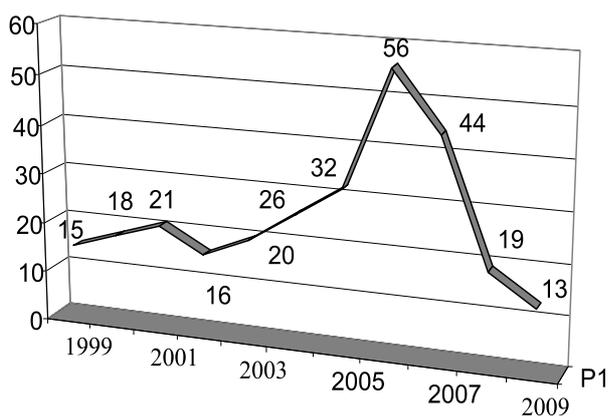
ся наличие больных бешенством животных и несвоевременное обращение пострадавших за медицинской помощью.

Успешная борьба с бешенством возможно при достаточном финансировании и реализации комплекса организационно-хозяйственных мероприятий и при должном научном обеспечении проблемы [2]. Ввиду абсолютной смертности, сопутствующей клиническим случаям бешенства, профилактика рабической инфекции после заражения имеет важное значение. Благодаря наличию современных эффективных и безопасных вакцин, стало возможной профилактическая иммунизация лиц, относящихся к группам повышенного риска [3]. После контакта развитие инфекции можно предупредить путем незамедлительной обработки раны и соответствующего профилактического лечения пострадавшего.

Начиная с 1999 года, на территории республики отмечен выраженный подъем заболеваемости бешенством животных, причем количество неблагополучных пунктов значительно возросло. Если в предыдущие годы в республике регистрировалось от 15 до 18 случаев бешенства животных, то в последние годы это число увеличилось с 19 до 56 (рис. 1).

Напряженная эпизоотологическая ситуация по бешенству поддерживалось, в основном, за счет диких животных, однако в эпизоотологический процесс все вовлекались домашние животные, по существу, в настоящее время основными (44 очагов - 55,6%). В республике в 2009 году зарегистрировано 7 случаев заболевания людей бешенством, из них 2 - в г. Баку, 2 - в г. Таузе и по 1 - в Имишлинском, Евлахском, Бардинском районах республики.

Из числа заболевших гидрофобией за медицинской помощью обратилось 3 человека. Во всех случаях назначено антирабическое

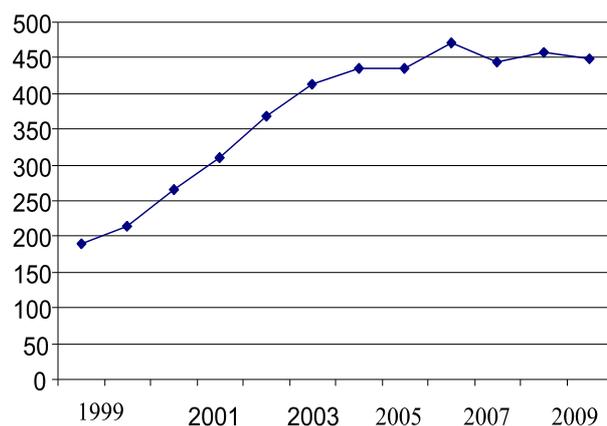


**Рис. 1. Динамика заболеваемости бешенством животных в Республике за 1999-2009 гг**

лечение, однако ни один из них не довел до завершения полный курс вакцинации. Все болевшие гидрофобией протекали с характерными клиническими проявлениями (гиперсоливатация, гидро-, аэро-, фотофобии, судороги, психомоторное возбуждение). Летальный исход после развития клинических симптомов наступал на 5-12 день. Инкубационный период во всех случаях составил 3 месяца, учитывая сложившуюся ситуацию, госсанэпидслужбой республики предпринят целый ряд чрезвычайных мер. Комплексные профилактические мероприятия, которые ранее проводились в республике, обеспечивали возможность стабилизации эпизоотической обстановки и даже постепенно снижали потери от гидрофобии. Однако на фоне обострения социальных проблем и прекращения централизованного финансирования важных профилактических мероприятий организационно-хозяйственного характера положение стало изменяться в худшую сторону.

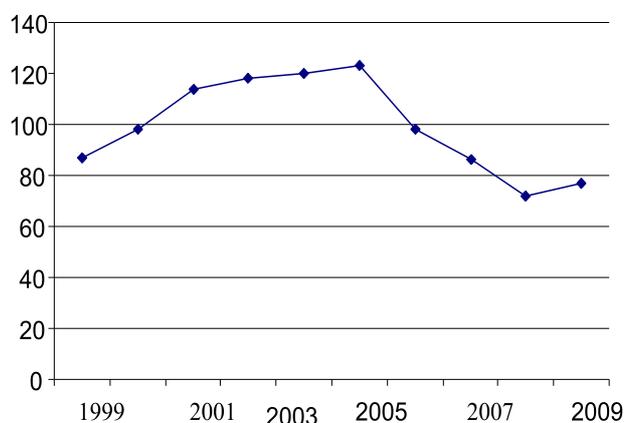
В Азербайджане до 90-х гг. прошлого века число лиц, ежегодно обращающихся за антирабической помощью, не превышало 200 тыс. В последние годы их число стабильно превышает 400 тыс (рис. 2), причем прослеживается четкая тенденция к росту этого столь тревожного показателя.

В ряде регионов республики происходит подъем заболеваемости, который фактически начался в 90-х гг. прошлого века. Для современной эпидемиологии гидрофобии харак-



**Рис. 2. Динамика числа лиц, обратившихся за антирабической помощью в Азербайджане в 1999-2009 гг**

терно преимущественное поражение жителей сельской местности. Среди заболевших городских жителей значительная часть заражается при посещении энзоотических территорий. Сезонность эпидемического процесса при гидрофобии не выражена, но она связана с активной деятельностью людей, приводящих к контакту с животными в природных условиях [4]. На этом фоне неизменно растет число лиц, пострадавших от животных с установленным клинически или лабораторно диагнозом бешенства (рис.3). Этот факт вызывает особую озабоченность. Если в 1999 г. число неблагополучных пунктов в республике составляло 64, а число заболевших живот-



**Рис. 3. Динамика роста числа животных с клиникой бешенства или лабораторно подтвержденным бешенством за 10 лет (1999-2009 гг)**

ных - 87, то в 2005г. неблагополучных пунктов было выявлено 81, и заболело 123 животных. В дальнейшем в 2009 г., хотя число неблагополучных по бешенству пунктов снизилось до 77, а число заболевших животных - до 89, тем не менее, цифры свидетельствуют о напряженной эпизоотологической обстановке.

Структура распределения числа лиц, обращающихся за антирабической помощью, по регионам республики мало меняется. Наибольшее число пострадавших от животных приходится в 2009 году на Таузский, Имишлинский, Бардинский районы республики и на город Баку. Характерно одновременное возрастание числа случаев бешенства как диких, так и домашних плотоядных животных. Число зарегистрированных случаев бешенства собак возросло с 8 в 1999 г. до 24 в 2006 г., кошек - с 2 до 15. Главными причинами такого положения, являются прекращение действенного контроля за плотностью популяций диких хищников, рост численности безнадзорных собак и кошек, а также ослабление общих и специальных профилактических мероприятий.

В природных очагах главным резервуаром вируса бешенства и основными распространителями болезни остаются дикие хищники семейства псовых: лисица, волк, шакал, собака, а эпизоотии в антропургических очагах поддерживаются, в основном, за счет собак и кошек [5]. До 90% случаев бешенства, выявляемых у диких животных, по-прежнему приходится на лисиц. Однако явно нарастает эпизоотологическая и эпидемиологическая значимость бешенства волков. В связи с широкой и интенсивной циркуляцией рабического вируса в наиболее неблагополучных регионах страны в эпизоотические цепи все чаще вовлекаются дикие животные других семейств. За последние годы были зарегистрированы случаи бешенства у рысей, диких кошек, серых крыс, домовых мышей. Выявлены случаи заболевания среди белок, хомяков [6].

Одной из причин возникновения заболевания и гибели людей от гидро-фобии является наличие больных бешенством животных

и несвоевременное обращение пострадавших за медицинской помощью. Ситуация усугубляется ростом численности безнадзорных животных, повсеместным нарушением правил содержания домашних животных, неудовлетворительным проведением охотохозяйственных мероприятий по регулированию численности диких животных в природных условиях, резким сокращением исследований биоматериалов от диких животных [7]. Следует отметить, что за последние 10 лет поголовье лис и волков почти удвоилось.

Не способствует снижению эпизоотической и эпидемической напряженности по бешенству нерешенность таких вопросов, как утилизация трупов животных, что особенно актуально для городских населенных пунктов, где высока плотность заселения мелких домашних животных и нет скотомогильников, слабая организация работ по учету и паспортизации животных, недостаточен охват домашних животных профилактической иммунизацией. Успешная борьба с бешенством возможна при достаточном финансировании и реализации комплекса организационно-хозяйственных мероприятий и при должном научном обеспечении проблемы [8].

Ввиду абсолютной смертности, сопутствующей клиническим случаям бешенства, профилактика рабической инфекции после заражения имеет чрезвычайно важное значение. Благодаря наличию современных эффективных и безопасных вакцин, стала возможной профилактическая иммунизация лиц, относящихся к группам повышенного риска [9]. После контакта развитие инфекции можно предупредить путем незамедлительной обработки раны и соответствующего профилактического лечения пострадавшего. Профилактической иммунизацией можно защитить лиц, регулярно подвергающихся повышенному риску заражения (лабораторный персонал, работающий с вирусом бешенства, ветеринары, лица, ухаживающие за животными), а также других, которые могут случайно оказаться подверженными риску заражения при неблагоприятной эпидемиологической ситуации.

Мероприятия неспецифической профилактики (отлов и ликвидация, вынужденный отстрел и др.), направленные на регуляцию численности как диких, так и безнадзорных домашних животных проводятся не систематически, носят нерегулярный характер и не могут привести к ликвидации эпизоотии. Значительная и постоянно увеличивающаяся численность безнадзорных животных создаёт постоянную угрозу заболевания людей бешенством. Сложившаяся ситуация отражается на уровне обращаемости людей за медицинской помощью по поводу контактов с животными (укусы, царапины, ослонения). Каждый такой контакт с животным считается потенциально опасным в плане заражения бешенством, особенно если животное дикое или неизвестно. До сих пор единственным средством помощи людям, подвергшимся риску инфицирования, является своевременное введение антирабического иммуноглобулина и назначение курса иммунизации. Применяемая в нашей республике концентрированная антирабическая вакцина очищенная культуральная (КОКАВ) является высокоэффективным препаратом. Ни в коем случае не следует отказываться от проведения прививок против бешенства, если врач считает, что имеется такая необходимость, а также самостоятельно прерывать или прекращать начатый курс лечения. Введение специфических препаратов (антирабических иммуноглобулина и вакцины) является единственным средством профилактики заболевания бешенством человека [10].

Кроме экстренной специфической профилактики необходимо проведение профилактической вакцинации людей, профессионально связанных с риском заражения бешенством: собаководы, ветеринары, охотники, лесники и т.д., особенно в весенне-летний период, когда возрастает вероятность контакта с дикими или бродячими животными. Большое значение имеет вакцинация домашних (кошки, собаки) и сельскохозяйственных животных против бешенства. Борьба с бешенством может быть успешной только при

тесном взаимодействии всех служб: жилищно-коммунальной, ветеринарной, медицинской, которые могут обеспечить комплексное проведение профилактических мероприятий, а также сознательном отношении граждан к своему здоровью, к здоровью своих питомцев, которых необходимо ежегодно вакцинировать против бешенства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ефременко В.И., Брюханова Г.Д. Эпидемиологическая обстановка по особо опасным природно-очаговым заболеваниям в Южном федеральном округе // Журнал микробиологии, 2003, № 6, Прил., с.29-34
2. Зыкин Л.Ф. Иммуноферментный анализ при экспертизе некоторых зоонозов // Материалы VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. - М., 2006 Т. 1, с. 442;
3. Покровский В.И. Взаимосвязь клиники и эпидемиологии инфекционных болезней // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2000, № 5, с.4-6;
4. Черкасский Б.Л. Научные и организационные основы эпизоотолого-эпидемиологического надзора за зоонозами // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2002, № 1, с. 4 - 8;
5. Черкасский Б.Л., Иванова А.А. Эпидемиологическая ситуация по зоонозам в России // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2004, № 2, с.12 - 15;
6. Mrunalini N.P., Ramasastry J.L. Serological survey on the occurrence of zoonosis in domestic animals and man in Andhra Pradesh // Indian. Veterinary Journal., 2008, vol 76, No 6, p. 483 - 484;
7. Rosenbloom M.O. The microbiology laboratory's role in response to bioterrorism // Arch. Pathol. Med., 2002, vol 126, No 3, p. 291-294
8. Scrimgeour E.F., Mehta A.H. Infectious and Tropical disease in Oman a review // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2009, No 61, p. 920 - 925;
9. Shimshony A.K. Epidemiology of Emerging Zoonoses // Emerg. Infect. Dis., 2007, vol 3, No 2, p. 222 - 231;
10. World Health Organization: Fact sheet № 173 [Электронный ресурс]. World Health Organization, Geneva, Switzerland 2008 - <http://www.bt.cdc.gov/bioterrorism/factsheets.asp>

## SUMMARY

### Epidemiological surveillance for rabies in Azerbaijan

**R.Ismaylova, R.Abdullayev, A.Ismaylov, N.Ustun**

*Republic anti-plague station, Baku*

In the article authors presented data regarding epidemiological situation, main trends of epidemic and system of epidemiological surveillance for rabies in Azerbaijan.

Поступила 07.04.2011

## Патогенетическая структура преморбидного состояния больных талассемией, инфицированных вирусами гепатитов В и С

М.К.Мамедов, А.Э.Дадашева, Р.К.Таги-заде, С.А.Алифаттахзаде

Национальный центр онкологии, НИИ гематологии и трансфузиологии им.Б.Эйвазова, г.Баку

Термин "талассемия" (ТАЛ) обозначает группу генетически детерминированных гемоглобинопатий, обусловленных наследованием мутантных генов, кодирующих первичную структуру альфа- или бета-цепей глобина (по этому признаку различают альфа- и бета-ТАЛ).

Наибольшее распространение имеют бета-ТАЛ, к развитию которой могут приводить более сотни вариантов мутаций упомянутых генов - в мире насчитывается около 200 тыс носителей таких мутаций, живущих в регионах, эндемичных по этой патологии. Таковыми считаются страны Средиземноморья, Закавказья (включая Азербайджан), Юго-Восточной Азии и юга Средней Азии, хотя такие лица выявляются и в некоторых других регионах [18]

Патогенетическую основу гомозиготных форм ТАЛ составляет несовершенство эритропоеза, обусловленное снижением интенсивности или прекращением синтеза бета-цепей глобина и повышением концентрации альфа-цепей этого белка в предшественниках эритроцитов. Это ведет к нарушению созревания последних и их гибели в костном мозге. В составе гемоглобина образующихся эритроцитов повышается содержание его фетальной фракции HbF и фракции HbA<sub>2</sub>, что негативно отражается на функциональной активности этого белка и, соответственно, эритроцитов - поэтому образующиеся дефектные эритроциты обретают выраженную склонность к гемолизу и разрушаются не только в селезенке, но и в крови.

Клинически такие формы ТАЛ протекают как гипохромно-гемолитические анемии, сопровождающиеся появлением в крови

функционально неполноценных и нередко морфологически измененных эритроцитов. Такие анемии приводят к прогрессирующему снижению в крови числа эритроцитов и уменьшению в ней уровня гемоглобина и без заместительной терапии закономерно приводят к фатальному исходу [1].

Основой метода лечения больных гомозиготной ТАЛ, по-прежнему, остается заместительная коррекция анемии с помощью пожизненно проводимых регулярных (осуществляемых 1-2 раза в месяц) переливаний крови (эритроцитов) в количествах, позволяющих удерживать гемоглобин в крови на уровне не ниже 90 г/л. При этом, нормальное физическое развитие детей и предотвращение непосредственных и отдаленных последствий анемии обеспечивается эмпирическим индивидуальным подбором адекватного режима гемотрансфузий [15].

Жизненно необходимые регулярные переливания крови резко повышают риск инфицирования пациентов с ТАЛ патогенными агентами, способными передаваться посредством гемоконтактного (парентерального) механизма инфицирования. Это, в первую очередь, относится к вирусам гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) - возбудителям глобально распространенных вирусных инфекций. Именно в силу этого обстоятельства лица с ТАЛ относятся к одной из важных в эпидемиологическом отношении групп с высоким риском парентерального инфицирования ВГВ и ВГС (ГВРПИ) [8].

Учитывая, что за последние десятилетия циркуляция ВГВ обрела менее интенсивный характер, а все больные ТАЛ, как перманентные реципиенты донорской крови, вакцинируются против гепатита В, сегодня эти

больные инфицируются, в основном, ВГС.

Соответственно, будучи подвержены высокому риску заражения ВГС, больные ТАЛ часто заболевают гепатитом С (ГС) [19].

Реализация высокого риска инфицирования этих больных ВГС была показана и в ранее проведенном нами наблюдении, в котором на наличие антител к ВГС (anti-HCV) было серологически обследовано 404 больных ТАЛ, получавших заместительную гемотранфузионную терапию. Оказалось, что эти антитела выявились в среднем у 87,6% больных ТАЛ, причем частота их обнаружения возрастала по мере увеличения как возраста больных, так и продолжительности периода, проведения гемотранфузионной терапии [17]. Заметим, что частота выявления anti-HCV у больных ТАЛ оказалась более, чем в 20 раз выше аналогичного показателя у здоровых жителей Азербайджана [16] и значительно превышала частоту их выявления у живущих в нашей стране представителей всех других групп с высоким риском парентерального инфицирования этим вирусом [10].

Тот факт, что больные ТАЛ формируют одну из ГВРПИ, большинство из которых представлено группами лиц с сопутствующей патологией, у которых течение гепатотропных инфекций зачастую отличается рядом клиничко-патогенетических особенностей [7], уже сам по себе позволял полагать, что протекая у больных ТАЛ, ВГС-инфекция может обретать определенные клиничко-патогенетические особенности, обусловленные влиянием ТАЛ на организм.

Исходя из этого предположения мы а priori выделили инфицированных ВГС или ВГВ больных гомозиготной ТАЛ в особый клиничский контингент пациентов [5]. Однако фактическая информация о патогенетических и клиничских характеристиках ГС у больных ТАЛ все еще остается ограниченной и клиничские аспекты ГС у таких больных нуждаются в дальнейшем изучении.

Последнее обстоятельство предопределило нашу попытку систематизировать в настоящем сообщении имеющиеся сведения о тех патогенетических процессах, которые

способны обусловить клиничские особенности течения ВГС-инфекции у больных ТАЛ и рассмотреть результаты наших исследований, позволяющие оценить возможное клиничское значение этих факторов.

В первую очередь, надо подчеркнуть, что весьма важной в патогенетическом отношении, особенностью больных ТАЛ является то, что к моменту инфицирования у абсолютного большинства из них уже имеются, остающиеся субклиничскими или находящимися те или иные клиничские проявления, метаболические сдвиги и дистрофические процессы во многих органах и системах.

Эти сдвиги обусловлены двумя основными причинами. Во-первых, это многокомпонентное действие на метаболизм последствий персистирующей гемической гипоксии, вызванной анемией [4]. Во-вторых, диспластические процессы в системе эритропоеза приводят к нарушениям в обмене железа - постоянное разрушение эритроцитов сопровождается непрерывным поступлением в кровь дериватов гемоглобина и железосодержащих комплексов [15].

Эти процессы становятся основой для формирования в организме больных ТАЛ особого преморбидного состояния, которое, при инфицировании ВГС или ВГВ может приобретает важное клиничское значение фона, на котором развиваются вирусные инфекции.

Отмеченное преморбидное состояние, имеющееся у больных ТАЛ, характеризуется двумя наиболее существенными патогенетическими последствиями, которые, в случаях инфицирования этих больных ВГС или ВГВ, приобретают важное клиничское значение.

Первое из них состоит в том, что на фоне устойчивых сдвигов в метаболическом гомеостазе происходит закономерное развитие сдвигов в иммунологическом (структурном) гомеостазе, поскольку все органы и клетки иммунной системы существуют и функционируют на метаболической основе.

Иными словами, для больных ТАЛ характерны устойчивые сдвиги в функционировании иммунной системы [3], которые, с одной стороны, формируются посредством

механизмов метаболической иммунодепрессии [12] или являются следствием иммунопатологических процессов, инициируемых аллоиммунизацией к антигенам эритроцитов, поступающих в кровь при множественных переливаниях крови [11].

Второе последствие указанного выше преморбидного состояния у больных ТАЛ сводится к тому, что имеющиеся у них устойчивые метаболические сдвиги практически всегда, так или иначе, затрагивают печень - метаболический "мозг" организма, координирующий и сопрягающий воедино различные типы обмена веществ [2]. К этому надо добавить, что у больных ТАЛ печень подвергается и воздействию такого патогенного фактора, как "перегрузка" гепатоцитов железом, освобождающимся из разрушающихся эритроцитов [15].

Изложенное демонстрирует патогенез формирования у больных ТАЛ дисфункции печени, которая, чаще всего, будет оставаться до определенного момента субклинической и может быть обнаружена лишь с помощью адекватных биохимических методов.

Здесь же надо отметить, что наличие у этих лиц субклинической гепатопатии, само по себе, также способствует развитию у них иммунологических нарушений, поскольку печень непосредственно участвует в ряде процессов иммуногенеза, а ее дисфункция отрицательно сказывается на показателях иммунологической реактивности [2].

Итак, исходя из изложенных выше теоретических выкладок, ранее мы пришли к заключению о том, что специфика имеющегося у больных ТАЛ преморбидного (в отношении гепатотропных вирусных инфекций) состояния предопределяется двумя патогенетическими компонентами: их изначальной иммунокомпрометацией и наличием у них субклинической гепатопатии [6].

Это означало, что в этом отношении больные ТАЛ не имеют принципиального отличия от представителей других ГВРПИ, у которых преморбидное, в отношении гепатотропных инфекций, состояние также включает два указанных выше патогенетических компонента [13].

Однако учитывая отсутствие в доступной нам литературе каких-либо данных, отражающих связи между особенностями течения и характера клинических проявлений ВГВ- и ВГС-инфекций у больных ТАЛ наличием у них иммунологических нарушений и дисфункции печени, указывало на то, что данный вопрос до сих пор не исследован и значение имеющихся у больных ТАЛ иммунологических нарушений и субклинической депрессии печени все еще не оценено.

Намереваясь подтвердить или опровергнуть обоснованность представленных выше теоретических доводов, позволяющих рассматривать инфицированных ВГС или ВГВ больных ТАЛ как особый клинический контингент пациентов, мы с помощью комплекса иммунологических методов определили состояние врожденного иммунитета, а с помощью биохимических методов оценили функциональное состояние печени у 32 больных ТАЛ разного возраста, у которых не были выявлены серологические маркеры инфицирования ни ВГВ, ни ВГС.

Судя по результатам иммунологического исследования образцов крови и сывороток, полученных у этих больных ТАЛ и при сравнении их с результатами аналогичного исследования группы здоровых лиц, было установлено, что у обследованных больных ТАЛ выявились признаки депрессии врожденного иммунитета.

В частности, у них, по сравнению со здоровыми лицами, было отмечено умеренное снижение процента в крови идентифицируемых с помощью НСТ-теста нейтрофилов, активных в отношении фагоцитарно-метаболической функции и естественных киллерных клеток, а также статистически устойчивое снижение цитотоксической активности последних в отношении аллогенных клеток и концентрации альфа-интерферона в сыворотках крови. Кроме того, у этих больных было обнаружено снижение активности аденозиндезаминазы в лимфоцитах, устойчивое в интервале  $p < 0,05$  [14].

Анализ результатов биохимического исследования сывороток крови этих больных показал, что повышение активности таких

"печеночных" ферментов как аланин-аминотрансфераза и гамма-глутамилтранспептидаза у них было выявлено в 5 и в 2 раза чаще, а повышение уровня билирубина в 6 раз чаще, нежели у здоровых лиц из контрольной группы. Кроме того, оказалось, что частота снижения концентрации восстановленного глутатиона в эритроцитах у больных ТАЛ примерно в 6 раз превысила аналогичный показатель у здоровых лиц из контрольной группы [9].

Таким образом, приведенные выше результаты наших исследований показали, что у значительной части больных ТАЛ, не инфицированных ВГВ и ВГС, обнаружались признаки как иммунокомпрометации, так и субклинической дисфункции печени. Данное заключение, в свою очередь, дало основание рассматривать ТАЛ, как болезнь, сопровождающаяся иммунокомпрометацией пациентов и развитием у них субклинической гепатоцеллюлярной дисфункции, а инфицированные указанными вирусами больные ТАЛ могут считаться особым клиническим контингентом, который при развитии у него сопутствующих заболеваний нуждается в повышенном внимании врача.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М. Гематология: новейший справочник. М.: ЭКСМО - СПб.: Сова, 2004, 928 с.
2. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Субклиническая патология печени у онкологических больных. Баку: Элм, 2008, 324 с.
3. Асадов Ч.Д., Рагимов А.А. Иммунологические нарушения при бета-талассемии. // Вестн. службы крови России, 2011, N.1, с.37-42;
4. Ахундов Р.А. Гипоксия: стратегия фармакологической регуляции. // Биомедицина, 2003, N.1, с.12-17;
5. 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;
6. Гаджиев А.Б., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э., Алифаттахзаде С.А. Больные талассемией как контингент пациентов с дисфункцией иммунной системы и печени. /Мат-лы научно-практической конференции, посвященной 88-летию общенационального лидера Гейдара Алиева. Баку, 2011, с.22-23;
7. Дадашева А.Э. Клинические особенности лиц из групп с высоким риском, парентерально инфицированных вирусами гепатитов В и С. // Украинский медицинский альманах, 2011, N.3, с.34-37;
8. 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, 2011, N.1, с.12-14.
9. Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Гаджиев А.Б. и др. Ла-

бораторные признаки субклинической гепатоцеллюлярной дисфункции у лиц из групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Современные достижения азерб. медицины, 2011, N.1, с.53-57;

10. 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;

11. Донсков С.И., Липатова И.С. Аллоиммунизация антигенами эритроцитов - глобальный популяционный процесс. // Проблемы гематологии и переливания крови, 2001, N., с.33-39

12. Мамедов М.К. Метаболическая иммунодепрессия: механизмы развития и клинико-патогенетическое значение. // Биомедицина, 2011, N.2, с.3-10;

13. 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.

14. 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.

15. Руководство по клиническому лечению талассемии. Под ред. М.Каппеллини и др. Перевод с англ. Никосия: Международная Федерация талассемии, 2007, 201 с.

16. Таги-заде Р.К., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С у жителей г.Баку. // Азерб. мед. Ж., 2008, N.1, с.131-134.

17. Таги-заде Р.К., Азимова А.А., Алифаттахзаде С.А., М.К.Мамедов М.К. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у живущих в Азербайджане больных бета-талассемией. // Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2011, N.1, с.39-42;

18. Токарев Ю.Н. Гемоглобинопатии: географическое распространение, этиопатогенез, диагностика, принципы лечения и профилактики. // Терапевт. архив, 1998, N.5, с.2-74

19. Wanachiwanawin W. Infections in beta thalassemia. // *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2000, v.22, p.581-587.

## SUMMARY

**Pathogenetical structure of premorbide condition at thalassemic patients infected with hepatitis B and C viruses**

**M.Mamedov, A.Dadasheva, R.Tagi-zadeh, S.Alifattakhzadeh**

*National oncology center, Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Baku*

The author presented data demonstrated that patients with thalassemia distincted with having yet before HBV or HCV contamination special premorbide condition is due to presence of immunodeficiency and the subclinic liver dysfunction.

Поступила 10.04.2011

## Клинико-анамнестические данные женщин с репродуктивным желанием при наличии или отсутствии эндометриозных поражений

И.Ш.Магалов, Х.Ф.Багирова, А.Д.Эберт  
 Азербайджанский медицинский университет, г.Баку;  
 Больница Вивантес-Гумбольдт, г.Берлин

**ВВЕДЕНИЕ.** Репродуктивное желание представляет собой, наверное, самый важный симптомокомплекс в современной "неонкологической" гинекологии. Эндометриоз признают одним из наиболее распространённых патологических состояний, связанных с женским бесплодием, при этом то, как проявляется их взаимосвязь, остается предметом научных споров. Соответственно, нет и единого мнения по поводу тактики ведения таких пациенток. Особенно затруднительно лечение при отсутствии нарушений проходности маточных труб.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Были исследованы 99 женщин с наличием репродуктивного желания прооперированные одной и той же операционной бригадой в течении последовательного времени. У 71 женщины признаков эндометриозной болезни обнаружено не было, в то время как у 28 женщин были выявлены изменения характерные для эндометриозной болезни (табл 1).

Были изучены такие показатели, как возраст больных, время от начала проведения лечебно-диагностических мероприятий до проведения вмешательства, сопутствующие жалобы и состояния, характер и объём проведенных хирургических вмешательств, и особенность течения эндометриозной болезни при наличии бесплодия. При выявлении эндометриозных поражений производилось стадирование на основании классификации r-AFS [1].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Бездетные женщины больные эндометриозом и с наличием репродуктивного желания в основном были младше 35 лет (23 женщины,

82,1±7,2%), что было обусловлено спецификой данной проблемной ситуации. Однако в этой группе были также женщины, чей возраст превышал 40 лет (3 женщины). В целом, средний возраст женщин из этой группы равнялся 30,5±1,3 лет, и они были следующим образом распределены по возрастным группам: 20-30 лет - 18 (64,3%) женщин, 30-40 лет - 7 (25,0%) женщин, 40 - 50 лет - 3 (10,7%) женщины (табл. 2).

Следует заметить, что со времени появления репродуктивного желания до принятия решения о проведении хирургического вмешательства в большинстве случаев прошло более 3 лет (21 женщина, 75,0%). Это означает, что в течение данного времени больные получали безуспешное, хотя и разнообразное консервативное лечение, чтобы забеременеть и довести беременность до срока рождения жизнеспособного ребёнка. Кроме того, 1-й пациентке было проведено 3 процедуры ЭКО.

Длительность лечения этих женщин до момента оперативного вмешательства составила: до 1 года - 3 (10,7%) пациентки, 1-2 года - 7 (25,0%) пациенток, 3 - 5 лет - 11 женщин (39,3%), 5 - 10 лет - 3 (10,7%) женщины, более 10 лет - 4 (14,3%) женщины (табл.3).

Основной причиной к проведению оперативного вмешательства было наличие патологического образования в полости малого таза - 16 женщин (57,1±9,4%). Также 16 жен-

**Таблица 1. Женщины с отсутствием детей и наличием репродуктивного желания**

Характер РЖ	Отсутствие эндометриоза (n=71)	Эндометриоз (n=28)	Всего (n=99)
Первичное бесплодие	56 78,9±4,8%	22 78,6±7,8%	78 78,8±4,1%
Привычное невынашивание	13 18,3±4,6%	4 14,3±6,6%	17 17,2±3,8%
РЖ < 1	2 2,8±2,0%	2 7,1±4,9%	4 4,0±2,0%

**Таблица 2. Распределение женщин с отсутствием детей и наличием репродуктивного желания по возрастным группам**

Пациентки	Возраст		
	20-30 лет	30-40 лет	40-50 лет
Без эндометриоза (n=71)	43 60,6%	23 32,4%	5 7,0%
С эндометриозом (n=28)	18 64,3%	7 25,0%	3 10,7%

**Таблица 3. Время с момента начала лечебно-диагностических мероприятий по поводу бесплодия до проведения оперативного лечения**

Пациентки	Длительность лечения до оперативного вмешательства				
	<1 года	1-2 года	3-5 лет	5-10 лет	>10 лет
Без эндометриоза (n=71)	2 2,8%	21 29,6%	30 42,3%	7 9,9%	11 15,5%
С эндометриозом (n=28)	3 10,7%	7 25,0%	11 39,3%	3 10,7%	4 14,3%

щин (57,1±9,4%) помимо отсутствия детей в качестве основной жалобы указали на наличие болевого синдрома.

Оперативные вмешательства, кроме одного, были выполнены в плановом порядке (96,4%). 1 (3,6%) пациентка была взята на операционный стол в экстренном порядке по поводу нарушенной трубной беременности. Диагноз эндометриоз до операции был выставлен 15 (53,6±9,4%) больным (табл 4.).

Во всех случаях это были как изолированные, так и сочетающиеся с поверхностными перитонеальными, или глубокими инфильтрирующими очагами эндометриозные кисты яичников. Все случаи изолированного поверхностного поражения брюшины

были диагностированы только во время выполнения лапароскопического вмешательства. Кроме того, у одной пациентки с сочетанием большого миоматозного узла и эндометриозидного процесса в яичниках и прилежающих участках перитонеальной выстилки, последний во время УЗИ не был заподозрен.

Было выявлено, что у женщин с эндометриозом и наличием репродуктивного желания преобладают более легкие формы заболевания - 18 из 28 женщин (64,3±9,1%) (табл.) Следует отметить, что у 21,4% во время проведения операции была диагностирована IV степень болезни с наличием глубокого инфильтрирующего процесса в половине из них.

Почти у всех пациенток в этой группе бы-

**Таблица 4. Некоторые особенности бездетных женщин больных эндометриозом и имеющих репродуктивное желание**

Степень	I (n=12)	II (n=6)	III (n=4)	IV (n=6)	Всего (n=28)
Диагноз до операции	-	6 (100%)	3 (75,0%)	6 (100%)	15 (53,6±9,4%)
Наличие боли	4 (33,3%)	4 (66,7%)	2 (50,0%)	6 (100%)	16 (57,1±9,4%)
Локализация					
Яичники	-	6 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	16 (57,1±9,4%)
Маточные трубы	-	-	2 (50,0%)	3 (50,0%)	5 (17,9±7,2%)
Поверхностные перитонеальные очаги	12 (100%)	4 (66,7%)	4 (100%)	6 (100%)	26 (92,9±4,9%)
Глубокий инфильтрирующий процесс	-	-	-	3 (50,0%)	3 (10,7±5,8%)
Аденомиоз	3 (25,0%)	3 (50,0%)	3 (75,0%)	5 (83,3%)	14 (50,0±9,4%)
Сочетанные патологии					
Миома матки	-	2 (33,3%)	1 (33,3%)	-	3 (10,7±5,8%)
Доброкачественные образования яичников	2 (16,7%)	-	-	-	2 (7,1±4,9%)
Внематочная беременность	1 (8,3%)	-	-	-	1 (3,6±3,5%)

**Таблица 5. Различия в клинико-анамнестических данных больных с бесплодием при наличии и отсутствии эндометриоза**

Признак	Эндометриоз	Отсутствие эндометриоза
Всего	28	71
Наличие боли	16 *** (57,1±9,4%)	9 (12,7±3,9%)
Кисты яичников	16 *** (57,1±9,4%)	8 (11,3±3,8%)
Нарушение проходимости маточных труб	5 (17,9±7,2%)	21 (29,6±5,4%)
Гидросальпингс	2 (7,1±4,9%)	2 (2,8±2,0%)
Аденомиоз	14 ** (50,0±9,4%)	13 (18,3±4,6%)
Миома матки	3 (10,7±5,8%)	9 (12,7±3,9%)
ВМБ	1 (3,6±3,5%)	3 (4,2±2,4%)
Нарушение развития мюллеровой системы	2 (7,1±4,9%)	1 (1,4±1,4%)

*Прим.: статистически значимая разница с показателями женщин без эндометриоза:*

*\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$*

ли обнаружены поверхностные перитонеальные очаги (92,9±4,9%), которые в 46,4% носили изолированный характер. Яичниковая локализация эндометриоза встречалась гораздо реже - у 16 больных (57,1±9,4%). Изолированные эндометриоидные кисты яичников были обнаружены только у 2-х из них (7,1±4,9%).

Изменение структуры маточной стенки, выявляемое при УЗИ, встречалось у половины больных и чаще при более выраженных формах заболевания (75,0% и 83,3% при III и IV степенях, соответственно, против 33,3 при I и II степенях) (табл. 4).

Как видно из табл. 5, болевой синдром и выявление объемных образований в области придатков при наличии неосуществленного репродуктивного желаяния более характерно для эндометриоза. Кроме того, при эндометриозе и бесплодии чаще обнаруживаются аденоидные поражения матки и дефекты мюллеровой системы. Примечательно, что как в группе больных с эндометриозом, так и без него, в нашем исследовании нарушение проходимости маточных труб встречалось не так часто.

Сочетанная патология встречалась не так часто (табл. 4). У 2 (7,1±4,9%) пациенток имело место нарушение развития мюллеровой системы в виде (1) отсутствия придатков с контрлатеральной стороны (рис. 1) и (2) сложного дефекта, сопровождающегося аплазией влагалища, наличием двух маточных зачатков, располо-

женных в области подвздошной ямки, без внутренней эндометриальной выстилки (рис. 2).

После проведенного нами вмешательства беременность наступила и завершилась своевременными родами у 7 женщин (25,0±8,2%). У 6 (85,7%) больных это произошло в течение 1 года после операции, у 2-х из них после процедуры ЭКО (28,6%). 1 пациентка с эндометриозом II степени (14,3%) забеременела к концу 2 года после операции и 1 неудачной попытки ЭКО (табл. 6).

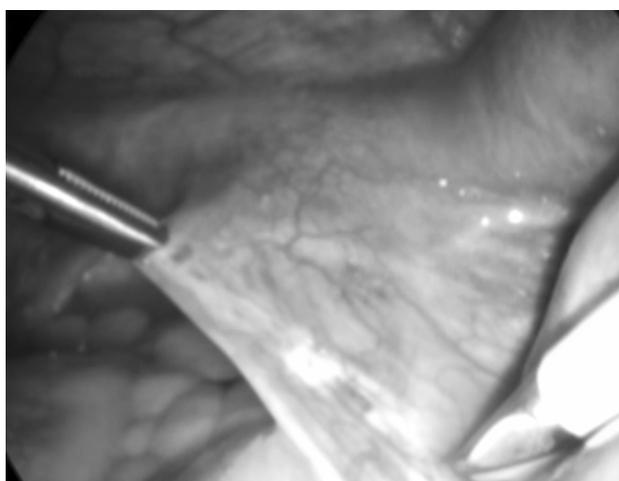
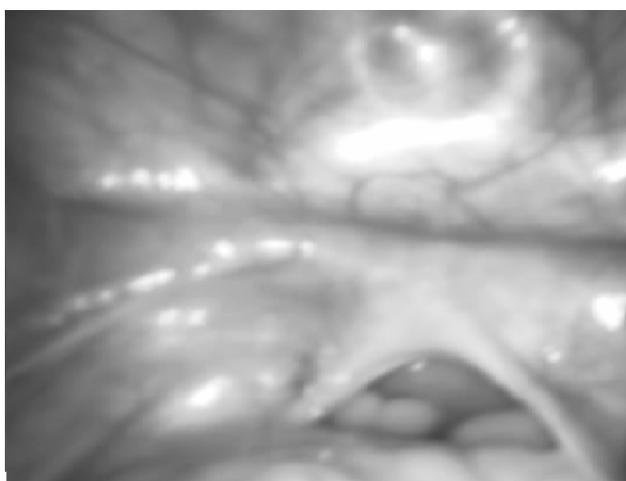
Всего процедуру ЭКО после операции прошли 5 женщин (17,9%). Из них 3 женщины были с эндометриозом IV степени (у 1-ой - удачно), и по 1-ой женщине с эндометриозом II и III степени (удачно). У 1 пациентки с эндометриозом IV степени беременность после ЭКО наступила, но прервалась.

За последние два десятилетия бурное развитие эндоскопических технологий способствовало поиску методов полного исцеления эндометриоидной болезни путем выполнения мало - травматичных операций. Сегодня акценты несколько сместились, поскольку одновременно совершенствовались репродуктивные технологии [2].

Результаты нашего исследования также, как и ряд других, убеждают в том, что хирургическое вмешательство при эндометриозе в сочетании с бесплодием имеет преимущественно диагностическое значение [2, 3, 4, 5]. Прежде всего, это касается женщин не



**Рис 1. Отсутствие придатков с контрлатеральной стороны у пациентки с репродуктивным желанием и эндометриозом правого яичника**



**Рис 2. Наличие поверхностного перитонеального очага у женщины со сложным дефектом мюллеровой системы**

предъявляющих никаких жалоб за исключением неисполненного репродуктивного желания. Сюда относятся пациентки с поверхностными перитонеальными очагами, у которых во время операции была диагностирована I стадия заболевания [3, 4, 5].

При наличии эндометриоидных кист яичников и инфильтрирующих вглубь очагов оперативный прием дополняется удалением объемных образований и восстановлением нормальной анатомии полости малого таза (рассечение сращений между органами, "освобождение" матки из положения глубокой

ретрофлексии). Будет ли это эффективным и с репродуктивной точки зрения остается без четкого ответа, особенно, принимая во внимание, тот факт, что маточные трубы изначально были проходимы [6, 7, 8, 9, 10, 11].

Второй вопрос, который вытекает из полученных нами данных, связан с аденомиозом. Согласно некоторым авторам, изменение структуры маточной стенки, проявляющееся повышенной и хаотичной сократительной активностью органа, оказывает влияние на транспорт сперматозоидов или оплодотворенной яйцеклетки, и её успешную

**Таблица 6. Беременность после оперативного вмешательства**

Степень	I	II	III	IV	Всего
Наступление и развитие беременности	3 (25%)	2 (33,3%)	1 (25,0%)	1 (16,7%)	7 (25%)

имплантацию [12, 13, 14, 15, 16, 17].

Чтобы ответить на оба вопроса, требуются довольно детализированные и строгие исследования, объектом которых должны стать женщины с нарушенной репродуктивной функцией независимо от причины. Значительно бы облегчило достижение поставленной задачи введение в нашей стране в протоколы обследования суб- и инфертильных пар обязательной диагностической лапароскопии, разработка алгоритмов введения и организация согласованной работы между врачами первого звена. Хирургами из гинекологических стационаров и сотрудниками IVF-центров.

С учетом понимания эндометриоза, как хронического рецидивирующего заболевания, его лечение должно ориентироваться при сочетанном бесплодии не только на наличие патологических очагов и их механическое удаление, а на разрешение связанных с ним проблем. Т.е. эффективность предпринятых мер оценивается тем, что наступила ли беременность и была ли она доведена до родов жизнеспособным ребенком [2, 18].

## ЛИТЕРАТУРА

1. American Society for Reproductive Medicine (1997) Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 67, 817-821.
2. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod.* 2009 Feb;24(2):254-69. Epub 2008 Oct 23.
3. Al-Inany H. Laparoscopic ablation is not necessary for minimal or mild lesions in endometriosis associated subfertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:593-595.
4. Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, Koninckx P, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4: CD001398.
5. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Daguati R, Pasin R, Crosignani PG. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Nov;195(5):1303-10. Epub 2006 May 16.
6. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zuniga V, Giles J, Pellicer A. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004;81: 1194-1206.
7. Garcia-Velasco JA, Arici A. Surgery for the removal of endometriomas before in vitro fertilization does not increase implantation and pregnancy rates. *Fertil Steril* 2004;81:1206.
8. Demirel A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2006;12:639-643.
9. Somigliana E, Vercellini P, Vigano P, Ragni G, Crosignani PG. Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? *Hum Reprod Update.* 2006 Jan-Feb;12(1):57-64. Epub 2005 Sep 9.
10. Ferrero S, Anserini P, Abbamonte LH, Ragni N, Camerini G,

Remorgida V. Fertility after bowel resection for endometriosis. *Fertil Steril.* 2009 Jul; 92(1):41-6. Epub 2008 Aug 5.

11. Kondo W, Darai E, Yazbeck C, Panel P, Tamburro S, Dubuisson J, Jardon K, Mage G, Madelenat P, Canis M. Do patients manage to achieve pregnancy after a major complication of deeply infiltrating endometriosis resection? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Oct 21. [Epub ahead of print]
12. Kunz G, Beil D, Huppert P, and Leyendecker G. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualised by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum. Reprod.*, 15, 76-82. 2000
13. G.Kunz, D.Beil, P.Huppert, M.Noel, S.Kissler and G.Leyendecker Adenomyosis in endometriosis-prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging *Human Reproduction* Vol.20, No.8 pp. 2309-2316, 2005
14. Leyendecker G, Kunz G, Kissler S, Wildt L. Adenomyosis and reproduction *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):523-46. Epub 2006 Mar 6.
15. Kissler S, Zangos S, Wiegatz I, Kohl J, Rody A, Gaetje R, Doeberl N, Wildt L, Kunz G, Leyendecker G, Kaufmann M. Uterotubal sperm transport and its impairment in endometriosis and adenomyosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Apr;1101:38-48. Epub 2007 Mar 7. Review.
16. Mehaseb MK, Bell SC, Pringle JH, Habiba MA. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertil Steril.* 2010 May 1;93 (7): 2130-6. Epub 2009 Mar 6
17. Brosens I, Derwig I, Brosens J, Fusi L, Benagiano G, Pijnenborg R. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod.* 2010 Mar;25(3):569-74. Epub 2010 Jan 18.
18. Farquhar CM Endometriosis *British Medical Journal* 200; 320: 1449 -1452.

## SUMMARY

### Clinical and anamnestic data of infertile women with and without pelvic endometriosis

**I.Magalov, Kh.Bagirova, A.Ebert**

*Azerbaijan medical university, Baku;  
Vivantes-Humboldt Hospital, Berlin*

Reproductive desire is one of the important symptoms in modern gynecology. In many cases it is combined with endometriosis, though this correlation remains as an enigma for clinician, particularly if uterine tubes are transparent. 99 women with reproductive desire operated for this or another reason by the same team were included in the study. 71 patients had no signs of endometrisoid diseases, whereas 28 patients were staged to have endometriosis of various forms and severity. It was revealed that for women with endometriosis pain, ovarian masses ( $p < 0,001$ ) and adenomyosis ( $p < 0,01$ ) were more characteristic. At the same time deterioration of tubal passage were not so common in both groups.

Поступила 15.04.2011

## Влияние тимозина-альфа1 на размножение бактерий *in vitro*

Р.М.Абдуллаев, С.М.Сафарова, М.К.Мамедов

Республиканская противочумная станция,  
Мемориальная клиника Н.Туси, г.Баку

Лекарственный препарат, промышленно производимый на основе тимозина-альфа1 (Ta1) под коммерческим названием "задаксин", уже на протяжении более десяти лет успешно применяется в качестве высокоэффективного противовирусного средства при лечении больных хроническими гепатитами В и С [1].

В настоящее время считается, что в основе терапевтической эффективности задаксина (ЗД) при этих вирусных заболеваниях лежит наличие у Ta1 не только выраженной способности стимулировать звено врожденного иммунитета, обеспечивающего противовирусную резистентность, но и его способность прямо тормозить репродукцию вирусов посредством ряда других механизмов, не имеющих прямой связи с функционированием иммунной системы [2, 3].

Последнее обстоятельство позволило нам предположить, что ЗД может оказаться пригодным для использования при лечении инфекционных заболеваний не только вирусной, но и бактериальной этиологии.

На существование такой возможности косвенно указывали и имеющиеся в литературе сообщения о том, что Ta1 в экспериментах на лабораторных животных проявил отчетливую антиинвазивную активность в отношении ряда бактериальных (*List. monocytogenes*, *Ps. aeruginosa*, *Ser. marcescens*) и даже грибковых (*Candida albicans*) агентов [6].

Вместе с тем, до настоящего времени не установлен механизм, обеспечивающий реализацию противобактериальной активности ЗД, поскольку ее проявление *in vivo* может быть следствием лишь активирующего влияния Ta1 на противоионфекционную резистентность [4], а данные о характере влияния этого вещества на размножение бактерий в

искусственных средах все еще отсутствуют.

Учитывая данное обстоятельство, мы поставили перед собой задачу оценить характер влияния Ta1 на рост грам-положительных и грам-негативных бактериальных агентов в жидких и плотных питательных средах.

В этом исследовании был использован коммерческий препарат "задаксин", произведенный американской биофармацевтической компанией SciClone и предназначенный для инъекционного введения.

Из содержащегося в ампуле лиофилизированного порошка экстемпорально готовили 3,0 мл раствора задаксина в изотоническом растворе хлорида натрия. Данный раствор содержал 1,6 мг Ta1 (разовая доза для инъекционного введения препарата).

Далее из этого раствора в стерильных условиях готовили два разведения в изотоническом растворе хлорида натрия: первое из них содержало Ta1 в концентрации 0,25 мг в мл, а второе - 0,05 мг/мл. Эти растворы использовали для добавления в использованные нами жидкие питательные среды, в которых культивировались бактерии.

В качестве культивируемых в питательных средах бактериальных агентов в исследовании использовали два вида бактерий, штаммы которых были любезно предоставлены нам профессором Т.А.Семеновым (НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалея РАМН, г.Москва). Первый из них представлял собой низковирулентный штамм *Staphylococcus aureus*, а второй - низковирулентный штамм *Pseudomonas aeruginosa*. До проведения настоящего исследования оба указанных штамма бактерий поддерживались путем регулярных пересевов в мясопептонном бульоне с pH 7,2.

Перед началом исследования оба штамма

были высеяны в чашках Петри с твердой питательной средой (мясопептонный агар pH 7,2 с добавлением глюкозы). Из отобранных трехсуточных колоний обоих видов бактерий в отдельных стерильных пробирках путем растирания петлей субстрата колоний на стекле пробирки были приготовлены гомогенаты в изотоническом растворе хлорида натрия.

Из этих суспензий бактериальных клеток путем их сравнения со стандартами мутности (Государственного НИИ стандартизации и контроля им. Л.А.Тарасевича Минздрава РФ) готовили рабочие суспензии, содержащие по 1000 клеток каждого вида бактерий в 1 мл.

Суспензии каждого вида бактерий разливали по 0,5 мл в 4 пробирки (их маркировали номерами от 1 до 4) с 4,5 мл стерильного мясопептонного бульона.

В пробирки под N.1 вносили по 0,5 мл раствора, содержащего Та1 в концентрации 0,25 мг в мл; а в пробирки под N.2 вносили по 0,5 мл раствора, содержащего Та1 в концентрации 0,05 мг/мл.

В пробирки под N.3 вносили по 0,5 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия (1-й контроль - контроль роста бактерий в средах, не содержащих Та1), а в пробирки под N.4 - по 0,5 мл раствора содержащего антибиотик (2-й контроль - контроль подавления роста бактерий под действием антибактериального агента). При этом, в пробирку, в которую засеивался *St.aureus* вносили по 0,01 мл раствора, содержащего цефтриаксон в концентрации 1,0 мг/мл, а в пробирку, в которую засеивался *Ps.aeruginosa* - 0,01 мл раствора, содержащего гентамицин в концентрации 1,0 мг/мл.

Далее, эти пробирки инкубировали в течение 24 часов в термостате при 37°C. По истечении срока инкубации, из всех четырех пробирок с каждым видом бактерий по 0,1 мл переносили в четыре чистые пробирки, в каждой из которых имелось по 0,9 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия.

Наконец, из каждой из этих пробирок по 0,25 мл переносили на поверхность 3-х чашек Петри с мясопептонным агаром. В итоге, по-

лучали 12 чашек с посевами *St.aureus* и 12 чашек с посевами *Ps.aeruginosa*. Все эти чашки помещали в термостат на 48 часов, по истечении которых просматривали чашки и подсчитывали число колоний бактерий, появившихся на агаре в каждой из чашек Петри.

Полученные результаты математически обрабатывали с помощью известных формул вариационной статистики, которые позволяли определить среднее число колоний (M) на агаре в чашках, которые были засеяны из разных пробирок, а также стандартную ошибку определения величины "M" (m) [5].

Сравнив число колоний каждого вида бактерий, появившихся в чашках с агаром, мы установили следующее.

Число колоний в чашках, в которые были высеяны бульонные культуры обеих видов бактерий, выращенных в присутствии соответствующих антибиотиков (т.е. в пробирках под N.4) оказалось значительно меньше числа колоний в тех чашках, в которые были высеяны бульонные культуры обеих видов бактерий, выращенных в "чистых" питательных средах (т.е., в пробирках под N.3). При этом, различие между этими показателями сохраняло статистически устойчивый характер в вероятностных интервалах  $p < 0,01$  (в случае *St.aureus*) и  $p < 0,05$  (в случае *Ps.aeruginosa*).

В то же время, средние числа колоний, появившихся на поверхности мясопептонного агара в тех чашках Петри, в которые были высеяны бульонные культуры обоих видов бактерий, выращенных в присутствии двух разных количеств Та1 (т.е. в пробирках под N.1 и N.2) и средние числа колоний в чашках, которые были засеяны бульонными культурами, выращенными в "чистых" питательных средах (т.е., в пробирках под N.3) не имели статистически значимых отличий даже в интервале  $p < 0,1$ .

Эти результаты позволили нам прийти к заключению о том, что присутствие Та1 в бульонных культурах как *St.aureus*, так и *Ps.aeruginosa* не оказало обнаруживаемого подавляющего влияния на размножение этих бактерий в искусственных питательных средах, аналогичного по направленности

действия, которое оказывали на указанный процесс присутствующие в питательной среде антибиотики.

Из этого следовало, что документированная в ранее проведенных наблюдениях способность Та1 подавлять развитие бактериальных инфекций у экспериментальных животных, по всей вероятности, была обусловлена иммунотропной активностью Та1 и, в частности, его способностью стимулировать иммунологически обусловленную противинфекционную резистентность организма этих животных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Сафарова С.М. Задаксин как третий компонент комбинированной противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С. // Медицина (Алматы), 2011, N.4, с.8-10;
2. Кребс Р. Биология и иммунофармакология тимозина-альфа1 // Биомедицина, 2003, N.2, с.9-13.
3. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Задаксин - новые перспективы применения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний. // - Биомедицина, 2004, N.2. с.3-10;
4. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Влияние тимозина-альфа1 на показатели иммунологически обусловленной резистентности в экспериментах и клинических наблюдениях. // Биомедицина,

2005, N.1, с.38-40.

5. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии. М.: РАМН, 2000, 51 с.

6. Zadaxin. Product monography. San Diego, 2000, 78 p.

#### SUMMARY

#### **Influence of thymosin-alpha1 to bacteria multiplication in vitro**

**R.Abdullayev, S.Safarova, G.Mamedov**

*Republic anti-plague station,*

*N.Tusi memorial clinic, Baku*

The authors carried out special bacteriological investigation for estimation the character influence of thymosin-alpha1 (Ta1) to growth of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in artificial mediums.

The results obtained demonstrated that existing of Ta1 in liquid medium did not inhibit both bacteria multiplication in vitro. This fact permitted to conclude that previously documented anti-invasive activity of Ta1 to bacterial infection in mice was directly connected with stimulation immunologically-mediated anti-infectious resistance.

Поступила 19.04.2011

## Спектр воздействия заболеваний слизистой оболочки полости рта на состояние стоматологического статуса взрослого населения

**Р.М.Мамедов**

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Полость рта является наиболее важным органом организма человека, так как выполняет ряд физиологических функций и как ни один другой орган постоянно подвергается воздействию неблагоприятных факторов внешней среды [4, 5, 11].

Особенно среди них выделяется микробная агрессия. Сотни видов микробов, попадая в полость рта, заселяют разные ее биотопы и при благоприятных условиях, например, подавленности местной иммунной системы, вызывают различные патологические состояния в зубных рядах, слизистой оболочке и тканях пародонта [2, 3, 12]. Среди подобных заболеваний, не находящихся должного внимания со стороны стоматологов, довольно часто выявляются и заболевания слизистой оболочки (ЗСО), наиболее частыми из которых являются гингивит и стоматиты. В основном ЗСО встречаются среди детей, но в последние годы участились их случаи и среди взрослых [2, 9, 15, 16].

В формировании ЗСО исключительно важную роль играют внешние факторы, в частности, региональный климат, температура и консистенция пищи, употребление табачных и алкогольных изделий, технологически не совершенные ортопедические конструкции [5, 9, 10, 13]. Содержание гигиены полости рта в неудовлетворительном состоянии приводит к накоплению и адгезии патогенных микроорганизмов, которые при благоприятных условиях проникают в толщу слизистой и вызывают те или иные нозоформы ЗСО [1, 7, 12, 16].

В настоящее время проводятся исследования по определению ЗСО среди взрослого населения в разных климатических и социально-экономических регионах, эпидемиологическим закономерностям распространения

и их медико-социальной значимости, в частности, клинических проявлений ЗСО, воздействия их на стоматологический статус населения, его трудоспособность и качество жизни [1, 8, 9, 14, 15]. Однако конкретных, всеобъемлющих сведений пока не получено. Учитывая сказанное, целью настоящего исследования явилась оценка спектра воздействия ЗСО на состояние стоматологического статуса взрослого населения.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Провели тщательное традиционное обследование полости рта 2146 жителей г.Баку, отобранных по итогам сочетанного проспективного и стоматологического исследования [6]. Фиксировали пораженные участки с дифференциацией их видового происхождения. Собирали предшествующий и текущий клинический анамнезы. Анализировали ответы в анкетах по следующим блокам вопросов: стоматологическая обращаемость, приверженность к лечению и отношение к стоматологическому обслуживанию; клинические проявления ЗСО; наличие и типы ортопедических конструкций в полости рта; консистенция и температура принимаемой пищи; характер чистки зубов; уровень знаний по профилактике стоматологических заболеваний. Состояние гигиены полости рта определяли по методам Шиллера-Писарева и Федорова-Володкиной, количественно оценивали по 5-бальной системе [5].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Преимущественно среди городских жителей выявляются гингивит, кандидозный и рецидивирующий афтозный стоматиты, уровень их распространенности варьируют в пределах от  $8,2 \pm 0,6$  до  $11,1 \pm 0,7\%$  ( $t=3,15$ ;  $P<0,001$ ). Очень низка распространенность прочих ЗСО, составляющая в среднем  $0,6 \pm 0,2\%$ , среди них выявляются красный плоский лишай, десквамативный глоссит, различные инфекционные процессы, синдром жжения слизистой оболочки, хейлит и доброкачественные опухоли. Уровень выявляемости ЗСО по текущему и предшествующему анамнезам по отдельным нозоформам почти идентичны

**Таблица 1. Уровень и структура заболеваний слизистой оболочки полости рта среди городских жителей (n=2146)**

Структура ЗСО	Уровень заболеваемости					
	Всего		По текущему анамнезу		По предшествующему анамнезу	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гингивит	177	8,2±0,6	79	3,7±0,4	98	4,6±0,5
Кандидозный стоматит	238	11,1±0,7	126	5,9±0,5	112	5,2±0,5
Рецидивирующий афтозный стоматит	199	9,3±0,6	114	5,3±0,5	85	4,0±0,4
Прочие	12	0,6±0,2	-	-	12	0,6±0,2
Всего	626	29,2±1,0	319	14,9±0,8	307	14,3±0,8

( $t=2,03$ ;  $P<0,05$ ), что свидетельствует об истинности приведенных показателей (табл. 1).

Уровень заболеваемости ЗСО, составляющий в среднем  $29,2\pm1,0\%$ , намного меньше уровней заболеваемости зубов и ВЗП, достигающих среди аналогичных групп городских жителей соответственно  $77,4\pm0,9$  и  $76,2\pm0,9\%$ . Тем не менее, ЗСО, как и заболевания зубов и ВЗП, оказывают неблагоприятное влияние на стоматологический статус городских жителей. В частности, в легкой, не причиняющих больших беспокойств формах ЗСО протекали у 178 из 626 анкетированных ( $28,4\pm1,8\%$ ), за стоматологической помощью они не обращались, самостоятельно для лечения использовали разные стоматологические ополаскатели полости рта. У остальных 448 анкетированных ЗСО протекали в клинических формах, сопровождаемых различными недомоганиями (бессонница, субфебрилитет, болезненностью, тошнотой и прочими), затрудненностью пережевывания пищи, трудностями соблюдения гигиены полости рта, продолжительностью течения заболеваний (до 14 дней). Все анкетлируемые обращались за стоматологической помощью, но она была, как правило, запоздалой (спустя 4-5 дней), что сопровождалось, естественно, потерей трудоспособности. Однако 236 из 448 анкетированных остались недовольными качеством и эффективностью проведенного им лечения ( $52,7\pm2,4\%$ ). Во-первых, впоследствии у них развились как рецидивы ЗСО, так и их развитие на других участках слизистой оболочки. Впоследствии у них участились и заболевания зубов и ВЗП. А это приводит к повторной стоматологической обращаемости

и потерям трудоспособности. Во-вторых, стоматологи менее внимательно относятся к ЗСО, нежели к заболеваниям зубов и пародонта, ограничиваются назначением дезинфицирующих средств для полоскания полости рта. Т.е. необходима апробация способов по дифференцированному и эффективному лечению разных нозоформ ЗСО.

Между возрастом анкетированных и уровнем ЗСО прослеживается выраженная положительная коррелятивная зависимость ( $r=+0,95\pm0,04$ ). Так, если в группе анкетированных, возраст которых не превышает 20 лет, показатель уровня ЗСО равен  $16,3\pm2,5\%$ , то по мере повышения их возраста он последовательно возрастает и достигает  $37,7\pm4,0\%$  среди анкетированных, возраст которых превышает 70 лет ( $t=4,53$ ;  $P<0,001$ ). Анализ всех данных, полученных путем анкетирования, позволяет возрастную приуроченность ЗСО интерпретировать следующими закономерностями.

Первая из них связана с тем, что у 1344 из 2146 анкетированных при обследовании полости рта были обнаружены различные типы зуботехнических конструкций ( $62,6\pm1,0\%$ ). На них пришлось 471 из 626 выявленных случаев ЗСО ( $35,0\pm1,3\%$ ). Остальные 155 случаев ЗСО пришлось на 802 анкетированных, не имеющих зуботехнических конструкций ( $19,3\pm1,4\%$ ;  $t=8,22$ ;  $P<0,001$ ). Поэтому со всей вероятностью можно полагать, что зуботехнические конструкции травмируют слизистую оболочку полости рта, нарушают ее целостность и тем самым создают возможность проникновения патогенных микробов, постоянно присутствующих в полости рта, в глуболежащие ткани. В зависимости от вида мик-

робов формируются разные нозоформы ЗСО. Поэтому качество зуботехнических конструкций, правильное пользование ими могут служить действенной мерой профилактики ЗСО и во многом будет способствовать улучшению стоматологического статуса населения.

Вторая закономерность связана с тем, что хотя среди мужчин и женщин с повышением возраста в одинаковой степени возрастает уровень ЗСО, однако частота заболеваемости суммарно среди первых достоверно больше, нежели вторых. Так, случаи ЗСО выявлены у 338 из 1140 мужчин ( $33,2 \pm 1,4\%$ ) и у 248 из 1006 женщин ( $24,6 \pm 1,4\%$ ;  $t=4,65$ ;  $t=4,65$ ;  $P<0,001$ ). Ответы анкетированных по гигиеническому блоку вопросов показывают, что основной причиной столь ощутимой разницы в показателях ЗСО является большая приверженность женщин, по сравнению с мужчинами, к соблюдению гигиены полости рта. Женщины по эстетическим (косметическим) понятиям, особенно молодого возраста, ежедневно осуществляют чистку зубов, но при этом их осведомленность о роли гигиены полости рта в поддержании нормального стоматологического статуса весьма низкая.

Приведенные данные позволяют признать ЗСО одним из факторов, ухудшающих стоматологический статус взрослого населения. В этиологии этих заболеваний важную роль играют возрастная и половая структура населения, уровень соблюдения ими гигиены полости рта, а также технологическое качество зуботехнических конструкций и нормативное пользование ими. Повышение приверженности населения к своевременной стоматологической обращаемости по поводу ЗСО и использование радикальных технологий по их лечению, позволит как повысить эффективность лечения, так и ограничить распространение этих заболеваний среди населения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гладиллина К.К. Гигиенические и эпидемиологические подходы по профилактике заболеваний слизистой оболочки полости рта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н.Новгород, 2006, 21 с.
2. Ефимова О.И. Клинико-лабораторное обоснование терапии дисбактериоза слизистой оболочки полости рта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007, 23 с.
3. Зимин С.Р., Безруков В.М., Орехова Л.Т. Клиника и патогенез вос-

4. палительных заболеваний пародонта. Ст.-Петербург, 2008, 473 с.
4. Зиновьев А.С., Кононов А.В. Эпителиальный барьер слизистых оболочек полости рта в динамике хронического воспаления // Новое в стоматологии, 2002, №2, с. 30-34.
5. Лукиных Л.М. Заболевания слизистой оболочки рта. Н.Новгород, 2003, 159 с.
6. Мамедов Р.М. Оценка состояния стоматологического статуса взрослого населения г.Баку // Азерб. мед. журн., 2009, №4, с. 118-121.
7. Рабинович И.М., Банченко Т.В., Рабинович О.Ф. и др. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта // Стоматология, 2002, №5, с. 48-50.
8. Светлов А.А., Русаков Н.Р., Гаюмов Р.А. Заболевания полости рта: эпидемиология и профилактика // Инфекционная патология и современный мир. Иркутск, 2005, с. 174-177.
9. Юсубова Ш.Р. Клинико-эпидемиологическая характеристика дисбактериоза слизистой оболочки полости рта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Баку, 2008, 21 с.
10. Kolenbrander P. Oral microbial communities: biofilm interactions and genetic systems // Ann Rev. Microbiol., 2006, v.54, p. 413-437.
11. Laskaris G. Oral manifestations of infectious diseases // Dent. Clin. North Am., 2005, v.40, p. 395-423.
12. Lau L. Oral Health in America: A report of the surgeon general. Rockville, Md: US Public Health Service, Dept of Health and Human Services, 2000, p. 1-13.
13. Malkolm P. Epidemiology of oral diseases. Geneva, 2004, p. 116.
14. Michalich M., Moor P., Polsen S. et al. Role of epidemiology factors in diseases of the buccal mucosa // Arch. Oral. Biol., 2006, v.51, p. 348-353.
15. Ockert S., Flemming R., Offenbach O. Medico-social aspects in diseases of the buccal mucosa // Oral Pathol. Med., 2006, v.35, p. 63-68.
16. Porter S., Scully C., Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis // Crit. Rev. Oral Biol. Med., 2005, v.16, p. 306-321.

## SUMMARY

### Range of effects of diseases of the oral mucosa in the state of dental status of the adult population

R.Mamedov

*Azerbaijan medical university, Baku*

Results of prospective and dental researches show that diseases of mucous membrane of the oral cavity contribute to the deterioration of the dental status of the adult population.

In an etiology of these diseases the important role is played by age and sexual structure of the population, level of observance by them of hygiene of an oral cavity, and also technological quality of the dental structures and the normative use of them.

Increased of adherence of the population to timely public dental referral at the DMM and the use of radical technologies on their treatment, will allow both to raise efficiency of treatment, and to limit distribution of these diseases among the population.

Поступила 21.04.2011

# ***ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ***

## **К 30-ТИ ЛЕТИЮ ИДЕНТИФИКАЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА Е**

### **Вирус гепатита Е и вызванная им инфекция: основные итоги тридцатилетнего изучения**

В сентябре 2011 г исполнится 30 лет с момента идентификации прежде неизвестного вирусного агента, признанного возбудителем самостоятельной этионозологической формы вирусного гепатита, который первоначально был отнесен к группе "гепатитов ни А, ни В", а ныне именуется "гепатитом Е".

В этой связи мы, обратив взгляд в прошлое, попытались в настоящем коротком очерке, вспомнить ученых, исследования которых на протяжении минувших трех десятилетий внесли наибольший вклад в открытие возбудителя этой формы вирусного гепатита и коснуться тех успехов, которые за этот период были достигнуты в изучении этого вируса и вызываемой им инфекции.

Задавшись, в первую очередь, целью кратко охарактеризовать научные изыскания, которые в итоге привели к открытию этого вируса, мы должны отметить, что важнейшими предпосылками этого достижения вирусологии стали исследования, завершившиеся идентификацией вируса гепатита В (ВГВ) в 1963-1964 гг [Биомедицина, 2003, N.4, с.38] и вируса гепатита А (ВГА) в 1973 г [Биомедицина, 2004, N.1, с.36] и позволившие разработать надежные методы лабораторной диагностики инфекций, вызываемых этими вирусами.

Использование этих методов в клинической практике для верификации клинических диагнозов вирусных гепатитов и в эпидемиологических исследованиях уже к 1974 г показало существование вирусных гепатитов, при которых специфические маркеры инфицирования ВГА и ВГВ не выявлялись. Учи-

тывая данные, указывающие на существование нескольких таких гепатитов, С.Файнстоун, один из ученых, в 1973 г открывших ВГА, предложил временно объединить их под рубрикой "гепатиты ни А, ни В" (в 1977 г термин был включен в номенклатуру вирусных гепатитов, принятую комитетом экспертов ВОЗ по вирусному гепатиту).

Разумеется, что немедленно начались исследования, направленные на этиологическую "расшифровку" таких гепатитов, что инициировало развертывание эпидемиологических и клинических исследований в этом направлении. При этом внимание исследователей сосредоточилось, в основном, на инфекциях, эпидемиологически связанных с переливаниями крови, в то время как существование еще одного гепатитного вируса, передающегося посредством фекально-орального механизма инфицирования еще в конце 70-х гг XX в большинстве исследователей представлялось проблематичным.

Идеологический перелом во взглядах на возможность существования именно такой разновидности гепатита "ни А, ни В" произошел лишь в 1980 г, после того, как в Англии и США были опубликованы результаты сероэпидемиологического анализа двух крупных эпидемических вспышек острого гепатита, который первоначально этиологически связывали с ВГА.

Первое исследование было проведено американцами Дэвидом Уонгом и Робертом Пурселлом и индийскими коллегами, которые серологически исследовали сыворотки крови, ранее полученных у лиц, вовлеченных

в крупную водную вспышку вирусного гепатита, разразившуюся в Нью-Дели (Индия) в 1955 г и вошедшую в историю как типичная вспышка гепатита А (ГА). Второе исследование, проведенное Мохаммедом Хуру и его коллегами было посвящено анализу результатов исследования сывороток лиц, вовлеченных в крупную эпидемию гепатита, имевшую место в Кашмирской долине (Индия) в 1978 г.

В обоих наблюдениях, вопреки ожиданиям, в сыворотках заболевших гепатитом не удалось выявить серологических маркеров "свежего" инфицирования как ВГА (IgM-anti-HAV), так и ВГВ (IgM-anti-HBc), а обнаруженные в большинстве этих сывороток IgG-anti-HAV, пришлось признать "анамнестическими" и связать их присутствие с интенсивной циркуляцией ВГА в указанных регионах.

Кроме того, в период эпидемии в Кашмире из фекалий заболевших были выделены вирусы, которые по важнейшим морфологическим и биофизическим свойствам мало отличались от ВГА, но не реагировали с референс-сыворотками, содержащими антитела к ВГА.

Заметим, что об аналогичных находках сообщил и американец Дж.Мейнард, который еще в 1981 г в Непале изучал случаи групповой заболеваемости гепатитом, клинически и эпидемиологически сходным с ГА.

Из результатов этих наблюдений прямо следовал вывод о том, что несмотря на отчетливое эпидемиологическое сходство с ГА, заболевания, регистрировавшиеся во время обеих вспышек, не были связаны с ВГА и представляли собой эпидемический гепатит "ни А, ни В", который, в отличие от посттрансфузионных гепатитов такого типа, как и ГА, распространялся посредством фекально-орального механизма инфицирования.

Все эти данные также указывали на существование неизвестного вируса, способного распространяться как ВГА и вызывать гепатит, клинически неотличимый от ГА. Доказательства реальности существования такого вируса были получены в период 1981-1982 гг российскими учеными из лаборатории гепа-

тита Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. Работая в тот период в этой лаборатории и будучи очевидцем всех проводимых здесь исследований, мы попытаемся описать, все еще остающиеся для многих малоизвестными, события тех дней. Все началось с того, что в начале лета 1981 г главный эпидемиолог Министерства обороны СССР генерал-майор медицинской службы В.И.Агафонов обратился к известному специалисту в области диагностики ГА, руководителю лаборатории гепатита доктору медицинских наук М.С.Балаяну с просьбой разобраться в причинах резкого повышения заболеваемости острым гепатитом неясной этиологии среди контингента советских войск, находящегося в Афганистане.

В институт были доставлены сыворотки заболевших таким гепатитом, при серологическом исследовании которых выявить IgM-anti-HAV не удалось. Стало ясным, что это заболевание не имеет этиологической связи с ВГА и, по всей вероятности, представлено эпидемической формой гепатита "ни А, ни В", передающегося посредством фекально-орального механизма. Соответственно, на повестку был поставлен вопрос об этиологии этого заболевания.

Обсуждение сложившейся ситуации привело ученых к выводу о том, что изолировать и идентифицировать вызвавший такой гепатит вирус можно лишь в эксперименте по заражению волонтера, ранее перенесшего ГА. В детали запланированного эксперимента был посвящен лишь ограниченный круг сотрудников института и специалистов из Министерства обороны.

В конце июля 1981 г, мы, вместе со стажером-исследователем лаборатории А.Е.Анненковым, доставили в лабораторию расположенной в г.Ташкенте военной части оснащение для обработки и фильтрации биоматериалов, полученных у заболевших лиц. Сюда же из Афганистана были привезены образцы фекалий, полученные в первые дни желтухи у 9 солдат, заболевших типичной формой острого гепатита. Из этих материалов был приготовлен концентрат пула суспензий, который и послужил потенциально вирусосодержащим материалом в опыте

перорального заражения добровольца. Чуть позднее мы узнали, что добровольцем, который 12 августа осуществил самозаражение, стал сам М.С.Балаян, впоследствии академик Российской Академии медицинских наук и всемирно известный ученый и член Научного координационного комитета по вирусным гепатитам ВОЗ.

Далее, уже в Москве, началось наблюдение за добровольцем и ежедневный сбор получаемых у него биоматериалов. В середине сентября, на 37 день наблюдения, у него появились первые признаки, а еще через неделю, все клинико-лабораторные симптомы заболевания острым гепатитом. Будучи помещен в 1-ю городскую инфекционную больницу, он находился под постоянным наблюдением главного инфекциониста Министерства здравоохранения СССР профессора Е.С.Кетиладзе. Отсутствие в сыворотке крови добровольца IgM-anti-HAV исключало развитие у него ГА.

В те дни из сыворотки крови добровольца была выделена фракция IgM, которая в качестве содержащего антитела реагента была использована при исследовании гомогената фекалий с помощью иммуноэлектронной микроскопии, проведенной А.Г.Анджапаридзе, старшим научным сотрудником лаборатории гепатита.

На полученных ультрамикротографиях выявились вирусные частицы, окруженные "венчиком" специфических антител (впоследствии эти фотографии были опубликованы в целом ряде авторитетных вирусологических журналов). Материал, в котором были выявлены указанные вирусные частицы, в лабораторном журнале был первоначально обозначен как "образец ПХ" (аббревиатура обозначала первые буквы названия Пули-Хумри - того городка в Афганистане, где находился гарнизон, в котором служили те заболевшие солдаты, у которых был получен вируссодержащий материал).

Одновременно, С.С.Савинская и другие сотрудники лаборатории периодатным методом химически "присоединили" выделенный из сыворотки добровольца IgM к молекулам фермента пероксидазы. Полученный конъюгат стал основой "сконструированной" в ла-

боратории первой экспериментальной тест-системы твердофазного иммуноферментного метода, позволявшего серологически выявлять как антиген вновь открытого вируса в фекалиях, так и антитела к нему в сыворотке крови.

Проведенное в лаборатории предварительное изучение вновь открытого вируса уже к концу 1981 г позволило установить, что его частицы по внешним структурным особенностям и по важнейшим свойствам (РНК-содержащий геном, плавучая плотность, резистентность к эфиру и др.) были весьма близки к таковым у ВГА.

Таким образом, был изолирован вирус ПХ, вызывавший инфекцию, которая, которая по эпидемиологическим характеристикам, как и по клиническим особенностям обусловленного ею заболевания, была неотличима от инфекции, вызванной ВГА.

Отличие вируса ПХ от ВГА состояло лишь в неспособности его антигена вступать в иммунологическое взаимодействие с антителами к антигену ВГА. Учитывая последнее обстоятельство, российские ученые первоначально выдвинули гипотезу о том, что вирус ПХ является лишь серологическим вариантом ВГА - его обозначили как "ВГА 2-го типа", а вызываемое им заболевание назвали "фекально-оральным гепатитом ни А, ни В". Первое сообщение о результатах этих исследований было опубликовано в августе 1982 г в СССР и лишь в 1983 г - в международном журнале "Intervirology".

И, хотя позднее выяснилось, что этот вирус не связан с ВГА, приоритет российских ученых в открытии этого вируса в осуществленном в 1981 г опыте самозаражения единодушно признается международным научным сообществом, а их имена упоминаются во всех издаваемых в мире монографиях и руководствах по вирусным гепатитам.

Изучение свойств этого вируса, начатое в нескольких ведущих вирусологических центрах и продолжающееся поныне позволило установить, что он имеет ряд существенных, в том числе, таксономических отличий как от ВГА и других энтеровирусов (в 1982 г ВГА был отнесен к роду энтеровирусов семейства Picornaviridae), так и от других пи-

корнавирусов.

В 1990 г американцы Джордж Райс с коллегами осуществили клонирование генома этого вируса и на основе полученных результатов привели аргументы в пользу мнения о целесообразности признания его самостоятельным видом. Ими было предложено назвать его "вирусом гепатита E" (ВГЕ) и включить его, вместе с вирусом одного из гастроэнтеритов человека, в состав выделенного в 1980 г семейства *Caliciviridae*.

Однако в 2000 г, учитывая уникальность ряда биологических свойств ВГЕ, Т.Берке и Д.Мэтсон предложили пересмотреть таксономию ВГЕ и, исключив его из числа калицивирусов, отнести к семейству *Hepeviridae* - в итоге, сегодня согласно последнему 8-му изданию международной классификации вирусов ВГЕ отнесен к роду *Hepevirus*, включенному в состав нового семейства *Hepeviridae*.

Использование метода секвенирования генома ВГЕ показало гетерогенность популяции этого вируса и существование его 4 генотипов, каждый из которых циркулирует в той или иной частях света. В то же время, идентифицирован лишь один серотип ВГЕ.

Еще в начале 90-гг было установлено, что несмотря на таксономические различия ВГЕ и ВГА, динамика появления и исчезновения серологических и вирусологических маркеров ВГЕ-инфекции мало отличается от таковых при ГЕ. Именно в силу этого алгоритм лабораторной диагностики ГЕ не отличается от такового при ГА.

Уже в тот период сначала в США, а затем и в других странах было налажено промышленное производство коммерческих иммуноферментных тест-систем, пригодных для лабораторной диагностики инфекции, вызванной ВГЕ, а их широкое применение в клинической практике и эпидемиологических исследованиях обеспечило возможность более детального проспективного изучения клинической картины ГЕ и исследования особенностей течения и распространения инфекции.

Так, выяснилось, что хотя клинически отличить ГЕ от ГА не представляется возможным, ГЕ отличается от ГА относительно

более тяжелым течением, более частым развитием тяжелых и, в том числе, фульминантных форм. Весьма характерным для таких форм ГЕ и, в первую очередь, у беременных, оказались частое развитие почечной недостаточности, печеночной комы и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, протекающего с быстрым нарушением синтеза факторов свертывания крови и, как следствие, возникновением нередко массивных желудочно-кишечных, легочных, носовых кровотечений и, особенно опасных, маточных (при родах). Соответственно, при ГЕ отмечается более высокая летальность и, особенно среди женщин, заразившихся на 3-м триместре беременности.

В то же время, было показано, что ВГЕ-инфекция, так же как ВГА-инфекция, может протекать в безжелтушных и субклинических формах, которые регистрируются примерно в 2 раза чаще, чем клинически манифестный ГЕ.

Надо подчеркнуть, что в начальном периоде изучения ГЕ сложилось представление о том, что он является самоограничивающимся заболеванием и протекает только в острой форме, а его хронические формы, как и длительная персистенция ВГЕ, не существуют; только позднее были описаны случаи затяжного течения ГЕ.

Начиная же с 2007 г появился ряд сообщений о том, что у иммунокомпromетированных лиц и, в том числе, перенесших трансплантацию печени и костного мозга ГЕ протекал в хронической форме, сопровождавшейся стойким повышением активности аминотрансфераз и длительной (более 30 месяцев) персистенцией РНК ВГЕ в крови. При этом указывалось, что развитие этих форм в отдельных случаях было результатом реактивации латентно персистирующего ВГЕ.

Вместе с тем, поскольку случаи хронизации инфекции у иммунокомпromетентных пациентов все еще не описаны, эпидемиологическое значение хронизации инфекции у иммунокомпromетированных лиц, как и возможность субклинической персистенции у них ВГЕ и его реактивации еще предстоит оценить и осмыслить.

Применение молекулярно-генетических

методов детекции методов выявления генома ВГЕ, даже в отсутствии адекватных экспериментальных моделей инфекции у животных, обеспечило возможность углубления представлений о ряде патогенетических аспектов ГЕ.

Считается, что "воротами" инфекции является слизистая оболочка тонкой кишки, проникнув через которую ВГЕ попадает в сосуды воротной вены и с кровью заносится в печень. В то же время, не исключено, что ВГЕ, как и ВГА, может проникать в кровь через лимфоидные структуры ротоглотки.

Первоначально предполагалось, что вирусассоциированная альтерация гепатоцитов и других клеток печени обусловлена реализацией цитопатогенного эффекта репродукции вируса в этих клетках. Однако сегодня считается, что ВГЕ прямым цитопатическим действием не обладает, а повреждение гепатоцитов является следствием двух типов воздействия.

С одной стороны, это иммуноопосредованное цитодеструктивное действие sensibilizированных цитотоксических лимфоцитов, а с другой стороны, прямое вторичное цитотоксическое действие токсинов, продуцируемых бактериальной флорой толстого кишечника, усиливающееся и в условиях функциональной несостоятельности стромальных клеточных элементов печени, обеспечивающих защиту гепатоцитов.

Репродукция ВГЕ в клетках печени сопровождается его выходом в желчное русло и попаданием в кишечник, и выделением с калом. В то же время, имеются основания полагать, что ВГЕ может репродуцироваться в лимфатических элементах тонкого и толстого кишечника.

Здесь же отметим, что хотя причины развития тяжелых форм ГЕ до конца не исследованы, есть основания полагать, что "чистая" ВГЕ-инфекция, т.е. у пациентов без какой-либо преморбидной патологии печени и/или других органов и, в том числе, ранее не инфицированных другими гепатотропными вирусами, как правило, протекает в относительно доброкачественной форме и не ведет к развитию каких-либо клинически выраженных хронических осложнений.

Тяжелые же формы ГЕ отмечаются лишь в случаях инфицирования ВГЕ лиц, ранее инфицированных ВГВ или вирусом гепатита С или же, незадолго до этого, ВГА. Во всяком случае, показано, что часть случаев тяжелых форм ГЕ - есть результат смешанной инфекции, тем более, что суперинфицирование этим вирусом часто отягощает течение острого ГА и ГВ и обостряет течение хронических гепатитов В и С. В странах, в которых широко распространены ГА и ГВ этот фактор может приобретать решающее значение.

Кроме того, имеются сведения о том, что течение ГЕ, особенно, его спорадических случаев, способны отягощать несколько ныне уже идентифицированных факторов: наличие выраженного иммунодефицита, пожилой возраст и мужской пол. Нельзя также исключить аналогичное влияние такой сопутствующей патологии, как хронические заболевания печени, сахарный диабет и ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, злоупотребление алкоголем, а также влияние каких-либо, пока неустановленных, факторов.

Более частое развитие тяжелых форм ГЕ у беременных может быть следствием отягощения на фоне "физиологической" иммунодепрессии, а также более выраженного повреждения синусоидальных и купферовских клеток, которое в дальнейшем усиливается за счет развития интенсивных аутоиммунных реакций и присоединения вторичной бактериальной инфекции. Кроме того, есть основания полагать, что отягощение ГЕ у таких пациенток может инициироваться и обусловленным беременностью повышением интенсивности внутрисосудистой коагуляции крови, приводящим к вовлечению в процесс почек и печени.

Появление первых доступных тест-систем для выявления ВГЕ-инфекции позволило уточнить эпидемиологические ее особенности и установить, что ее источником является человек с клинически манифестной и, чаще, с субклинической инфекцией.

При этом, в абсолютном большинстве случаев ВГЕ передается лишь посредством фекально-орального механизма и, чаще всего, с контаминированной им питьевой водой.

Возможность его контактной передачи по цепочке от человека человеку, осуществляемая посредством "фомитов" - загрязненных бытовых предметов, например, кухонной утвари, имеет меньшее эпидемиологическое значение и приобретает реальную роль лишь в возникновении небольшого числа вторичных случаев ГЕ в семьях и во время и после водных вспышек.

Кроме того, наличие доступных диагностических тест-систем позволило начать широкомасштабное изучение эпидемиологических особенностей этой инфекции и характер ее распространения в мире. Результаты этих исследований показали, что эта инфекция широко распространена в целом ряде регионов мира и, прежде всего, с жарким климатом. Эпидемиологический анализ заболеваемости и ретроспективное исследование сывороток крови жителей этих регионов позволили установить, что на протяжении лишь второй половины XX в до начала 90-х гг было зарегистрировано около 50 более или менее крупных вспышек ГЕ более, чем в 20 странах Азии, Африки и Центральной Америки. К примеру отметим, что согласно результатам ретроспективного исследования банков сывороток, сохраненных в процессе изучения семи отмеченных в Индии в первой половине 80-х гг водных вспышек острого гепатита, шесть были обусловлены ВГЕ.

Более того, еще в 1988 г Р.Пурселл предположил, что в основе вспышек инфекционной желтухой с тяжелыми исходами, отмеченных во второй половине XIX в среди взрослых не только в Европе, но и в странах других континентов, скорее всего, лежал именно ГЕ.

Итак, к началу 90-гг, на основе данных о том, что вспышки ГЕ регистрируются и регистрировались в прошлом на территориях стран Юго-Восточной Азии (Индии, Китая Непала, Бирмы, Таиланда), Центральной Азии (Афганистан, Иран, Пакистан, Узбекистан, Таджикистан, Туркмения), Северной и Центральной Африки (Алжира, Туниса) и даже стран Центральной Америки (Мексика, Коста-Рика), сложилось представление о эндемичности этих регионов в отношении ВГЕ-инфекции и существовании на их тер-

ритории устойчивых очагов этой инфекции.

В большинстве случаев регистрируемые в них вспышки ГЕ имели "водное" происхождение, связанное с фекальным загрязнением источников питьевого водоснабжения и отличались эксплозивным характером - в них вовлекались тысячи и даже десятки тысяч человек (т.е. в количествах, примерно в 10 раз превышающих число лиц, обычно вовлекаемых в водные вспышки ГА). В то же время, выявлялась определенная, хотя и не достаточно явная в жарких странах, летне-осенняя сезонность; чаще всего, крупные водные вспышки ГЕ отмечались в период или сразу после сезона дождей.

Характерным для таких вспышек было своеобразное возрастное распределение больных: хотя заболеваемость регистрируется в достаточно широкой возрастной группе от 15 до 40 лет, однако, в отличие от ГА, наиболее часто заболевали взрослые в возрасте 30-40 лет. Возможно, что последняя закономерность была обусловлена тем, что протективный иммунный ответ при ГЕ слабее, чем при ГА, а anti-HEV из кровяного русла исчезают быстрее, чем anti-HAV.

Отмечалось также, что мужчины заболевали в 2 раза чаще, нежели женщины, тогда как среди детей уровни заболеваемости мальчиков и девочек, практически, неотличимы, что, возможно, обусловлено более высоким риском заражения в силу более активного их участия в хозяйственной деятельности.

В то же время, в эндемичных регионах вне эпидемических периодов регулярно в течение года регистрируются и спорадические случаи заболевания ГЕ, которые чаще выявляются среди подростков и молодых людей, но обычно реже, чем среди детей.

К этому надо добавить, что в ряде исследований было показано, что среди лиц, проживающих в эндемичных по ГЕ регионах с высокой частотой (до 40%) выявляются антитела к ВГЕ (anti-HEV), что косвенно отражало интенсивность циркуляции среди них ВГЕ.

Достаточно выраженная географически-страновая сегрегация эндемичных по ГЕ регионов на первом этапе послужила поводом для выделения и "неэндемичных" регио-

нов, к которым были отнесены страны с умеренным и холодным климатом и характеризующиеся отсутствием групповой заболеваемости ГЕ и единичными "завозными" случаями. И надо признать, что почти до конца XX в все редкие доказанные случаи заболевания ГЕ, отмеченные у жителей неэндемичных по этой инфекции регионов, однозначно связывали с недавним пребыванием заболевших в эндемичных по ГЕ районах или, как минимум, с их контактом с лицами, недавно приехавшими из таких районов.

Однако за последнее десятилетие число подтвержденных случаев заболевания ГЕ в Европейских и других неэндемичных странах стало заметно увеличиваться, причем связать их с предшествующим заболеванием выездом в эндемичные по ГЕ регионы все чаще, не удавалось. Поэтому такие случаи объединили под общим названием "аутохтонный" ГЕ.

В основном, с целью выяснения причин возникновения таких заболеваний, во многих странах было проведено сероэпидемиологическое обследование здорового населения, результаты которых показали, что вопреки ожиданиям, у части жителей таких стран удается выявить anti-HEV, хотя процент серопозитивных лиц среди них оказался достаточно низким и не превышал 5%.

В этой связи уместно заметить, что еще в 2000 г мы, серологически обследовав группу здоровых взрослых жителей Азербайджана, в 2% случаев обнаружили эти антитела. Для сравнения отметим, что частота выявления anti-HEV среди здорового населения в Англии и Франции составляет около 1%, в Италии и Испании, а также в США и Канаде - примерно 2%, в Дании и Швеции - около 5%, а в России - колеблется от региона к региону от 0,6 до 4%.

Кроме того, в неэндемичных регионах были выявлены отдельные группы людей, у которых отмечалась более высокая частота обнаружения anti-HEV (группы с высоким риском). Таковыми оказались ВИЧ-инфицированные лица, больные, получающие заместительную терапию путем проведения программного гемодиализа, потребители инъекционных наркотиков, больные гемофи-

лией, медицинские работники и пожилые люди.

Отмеченные выше факты серопозитивности жителей неэндемичных по ГЕ стран и существование групп населения с высокой частотой выявления anti-HEV, при отсутствии в этих странах пропорционально адекватных показателей регистрируемой в них заболеваемости ГЕ потребовали специального объяснения.

Для трактовки этих фактов был предложен ряд гипотез и, в том числе, допускающей, что в неэндемичных и, в первую очередь, развитых странах условия, необходимые для реализации фекально-орального механизма передачи ВГЕ, отсутствуют. Однако уже к середине 90-х гг было доказано, что в особых ситуациях ВГЕ может передаваться и посредством иных механизмов инфицирования и, в частности, трансфузионным путем.

Рассматривались и другие варианты объяснения этих фактов и, в том числе, возможная зависимость характера и форм течения ВГЕ-инфекции зависит от климатической зоны, в которой находятся инфицированные лица и, даже возможность перекрестного серологического взаимодействия использованных в тест-системах антигенов ВГЕ с антителами иной специфичности. Обсуждалась роль возможного существования субклинически протекающих хронических форм инфекции и даже длительно здорового носительства ВГЕ, затрудняющая выявление контакта заболевшего человека с людьми, инфицированными за пределами неэндемического региона.

Вместе с тем, теоретически допускалось существование внечеловеческих источников ВГЕ и, в том числе, среди домашних животных, с которыми люди имеют тесный контакт. Действительно, существование природного очага ВГЕ среди животных могло бы объяснить сохранение и распространение ГЕ на неэндемичной территории.

Однако оснований рассматривать эту инфекцию как зооноз было недостаточно, поскольку вплоть до начала 90-х гг она считалась антропонозной, а потенциальная патогенность ВГЕ была проверена лишь на нес-

колько видов приматов.

В то же время, надо заметить, что первоначальный интерес к ВГЕ, как потенциальному возбудителю зооантропонозной инфекции, возник после успешно проведенных еще в середине 80-х гг в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов в Москве опытов по заражению им поросят. Исходя из полученных при этом данных М.С.Балаян еще в 1990 г впервые высказал предположение о возможной межвидовой передаче ВГЕ и вероятной принадлежности вызываемой им инфекции к числу зоонозов.

Спустя несколько лет несколькими исследователями из разных стран были опубликованы сообщения, подтверждающие зоонозную природу ГЕ. Так, ВГЕ и подобные ему вирусы и/или антитела к ним были обнаружены не только у свиней и других домашних (коров, собак, кошек) и диких (кабанов, оленей, мелких грызунов) животных, но даже и у птиц (оказалось, что у кур ВГЕ вызывает гепатомегалию).

Появились сообщения и о том, что даже в неэндемичных регионах у лиц, контактирующих с животными по роду своей деятельности (работники свиноферм, ветеринары и др.) часто выявляются anti-HEV. Наконец, в 2003 г в Японии впервые были описаны случаи заболевания людей ГЕ после приема в пищу сырой печени оленя, причем выделенная у них РНК ВГЕ оказалась идентичной вирусной РНК, изолированной из печени этого животного. Это послужило первым доказательством существования возможности заражения человека ГЕ от животного. В последующем были неоднократно зарегистрированы случаи ГЕ у людей, съевших сырую печень или плохо прожаренное мясо свиней, оказавшихся инфицированными ВГЕ.

Эта факты послужили основанием для появления доктрины, которая рассматривала ВГЕ-инфекцию как зооноз, резервуаром возбудителя которого и, в первую очередь, на территории неэндемичных регионов, являются животные и в первую очередь, свиньи.

Повышенное внимание к свиньям, как наиболее важному резервуару ВГЕ-инфекции обусловлен не только важной ролью этих

животных во многих странах, как источников мяса (их органы и ткани нередко используются в качестве трансплантатов человеку), но и очень высокой степенью (порядка 90%) гомологии РНК ВГЕ, выделенных у свиней и человека. Кроме того, на важную роль свиней в качестве источника этого вируса указывает очень частое совпадение генотипов ВГЕ, выделенных у свиней и лиц, заболевших спорадическим ГЕ в неэндемичных регионах - в большинстве случаев такие изоляты относятся к генотипу 3, в то время как в эндемичных по ГЕ регионах отчетливо доминирует генотип 1.

Признание зоонозного происхождения ВГЕ, позволившее объяснить причину серопозитивности жителей неэндемичных по ГЕ регионов, открыло новый этап в изучении этой инфекции - началось исследование ее эпизоотологических характеристик и целенаправленный поиск вирусов, подобных ВГЕ, среди домашних и диких животных и изучение их роли в патологии не только животных, но и человека.

В то же время, обнаружение факта циркуляции ВГЕ среди свиней, а возможно и других животных, указывает, что прежнее выделение эндемичных и неэндемичных в отношении ГЕ стран с точки зрения эпидемиологического надзора за ВГЕ-инфекцией должно считаться условным.

К примеру отметим, что согласно мнению такого авторитетного исследователя в области вирусных гепатитов, как академик РАЕН М.И.Михайлов (2009), Россия и некоторые другие страны, прежде считавшиеся неэндемичными по ГЕ, ныне, с учетом результатов недавно проведенных исследований, сегодня должны быть отнесены к числу эндемичных регионов.

Касаясь же ситуации в других неэндемичных странах, следует иметь в виду, что распространение ГЕ в этих странах может в реальности оказаться значительно более широким, нежели представляется в настоящее время.

Именно такая ситуация имела место в целом ряде европейских стран, где проведенный лишь несколько лет назад обобщенный

анализ результатов лабораторной этиологической диагностики (с применением методов, позволяющих выявлять маркеры инфицирования ВГЕ) у всех заболевших острым гепатитом, а также результатов лабораторно-эпидемиологического обследования здорового населения продемонстрировали не только факт циркуляции ВГЕ в этих странах, но и практическую значимость этой инфекции для этих стран.

Очевидно, что в странах, в которых официальный учет случаев заболевания ГЕ не ведется и, соответственно, методы выявления этой инфекции в клинической практике не используются, случаи заболевания ГЕ остаются не выявленными и регистрируются под диагнозами ГА или ГВ (в случае, если у больных выявляется HBsAg).

Получить же данные, реально отражающие характер заболеваемости ГЕ можно, лишь обеспечив в национальных масштабах обязательное включение методов лабораторной диагностики ГЕ в алгоритм обследования всех больных с подозрением на вирусные гепатиты.

Надо также особо отметить, что такая практика целесообразна и с клинической точки зрения - она позволяет своевременно выявлять ГЕ и, ожидая более тяжелого течения заболевания, изначально придерживаться рациональной стратегии и более интенсивной тактики лечения, проводимого таким пациентам и, в первую очередь, беременным, у которых вероятность развития тяжелых или даже фульминантных форм ГЕ, наиболее высока.

Заслуживают отдельного упоминания и исследования по разработке методов иммунопрофилактики ГЕ, впервые предпринятых в самом начале 90-х гг XX в с целью оценить возможности применения полученных у перенесших ГЕ лиц иммуноглобулинов для профилактики развития тяжелых форм заболеваний и, в первую очередь, у беременных.

И хотя способность таких препаратов оказывать протективный эффект в отношении ВГЕ, при условии высокого содержания в них anti-HEV, была продемонстрирована в

экспериментальных и проспективных натурных наблюдений в период вспышек ГА, метод пассивной иммунопрофилактики сегодня не имеет широкого применения.

Поскольку случаи повторного заболевания ГЕ не были зарегистрированы, более перспективным представлялось создание вакцины против ГЕ, тем более, что популяция этого вируса в разных регионах мира представлена лишь одним серотипом.

И надо сказать, что работы в этом направлении оказались достаточно продуктивными - начиная с 1999 г были разработаны несколько различных вариантов экспериментальной вакцины, одна из которых успешно прошла предклиническое исследование и ныне проходит клинические испытания. Сегодня уже нет сомнений в том, что появления первых коммерческих препаратов такой вакцины можно ожидать уже в ближайшее время.

Завершая наш очерк, посвященный истории открытия и изучения ГЕ, в котором мы попытались хотя бы упомянуть все важнейшие достижения в этой области вирусологии, нельзя не отметить, что и сегодня эта инфекция все еще хранит ряд "секретов", раскрытие которых остается актуальной задачей, над решением которой по-прежнему работают сотни ученых из разных стран мира.

И именно это дает нам надежду на то, что настанет время, когда таких "секретов" не останется и ГЕ перестанет серьезно "беспокоить" человечество, а история его изучения и борьбы с ним займет свое место среди множества других поучительных примеров того, как движимые самыми благородными устремлениями ученые-медики, наши предшественники и наши современники вели, порой самозабвенно и самоотверженно, свои изыскания, продолжить которые по законам самой жизни суждено лишь нашим потомкам.

*М.К.Мамедов*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*