

**СОДЕРЖАНИЕ**

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 3, 2014 г.

*Обзоры*

*А.А.Керимов*  
Хронические миелопролиферативные заболевания:  
современное состояние вопроса.....3

*З.Ф.Мехтиева*  
Роль инфекционного фактора при формировании  
морфологических изменений в плаценте при  
преэклампсии.....9

*Оригинальные статьи*

*М.К.Мамедов, А.Э.Дадашева, С.М.Сафарова,  
Н.М.Нагиева, Х.Ф.Ахмедбейли*  
Оценка эффективности рекомбинантных и  
пегилированных интерферонов, использованных в  
режиме монотерапии при лечении больных  
хроническим вирусным гепатитом В.....13

*С.Э.Рагимзаде, А.А.Рагимов, Т.Н.Мамедова,  
С.Н.Джавадзаде*  
Серологические маркеры инфицирования вирусом  
гепатита С среди женщин, больных раком молочной  
железы, живущих в Азербайджане .....16

*З.М.Садыхова, А.К.Мамедбейли, Р.Р.Алиев, А.И.Гулиева*  
Оценка роли метеорологических условий как  
фактора риска смертности вследствие  
цереброваскулярных болезней.....19

*Н.М.Камилова, Н.Э.Садых-заде*  
Является ли старость болезнью?.....23

*История биомедицины*

*Э.Э. Иманова*  
К 30-летию выявления препаратов с  
антиретровирусной активностью.....26

**CONTENTS**

"BIOMEDICINE" journal, No 3, 2014

*Reviews*

*A.Kerimov*  
Chronic myeloproliferative disorders: the current  
state of the question.....3

*Z.Mekhtiyeva*  
The role of infectious factor at morphological changes  
formation in placenta at reeclampcy.....9

*Original articles*

*M.Mamedov, A.Dadasheva, S.Safarova, N.Nagiyeva,  
K.Akhmedbeili*  
Estimation of effectivity of recombinant and pegilated  
interferons applicated in monotherapy regime for  
treatment of patients with chronic viral hepatitis B.....13

*S.Rahimzadeh, A.Rahimov, T.Mamedova, S.Javadzadeh*  
Serological markers of hepatitis C infection among  
women with breast cancer living in  
Azerbaijan.....16

*Z.Sadikhova, A.Mamedbeyli, R.Aliyev, A.Guliyeva*  
Assessment of meteorological conditions role as a risk  
factor of mortality from cerebrovascular diseases.....19

*N.Kamilova, N.Sadikh-zadeh*  
Is the senility disease?.....23

*History of biomedicine*

*E.Imanova*  
To the 30th anniversary of discovery of medicines with  
antiretroviral activity.....26

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### Хронические миелопролиферативные заболевания: современное состояние вопроса

А.А. Керимов

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

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) - это группа Ph-негативных, патогенетически идентичных, гематологических заболеваний. Наблюдающиеся у этой группы больных клональные нарушения полипотентных стволовых клеток костного мозга, приводящие к избыточному одно- двух- или трехростковому увеличению кроветворных клеток, сохраняющих способность к длительной дифференцировке. Однако, патоморфологические изменения касаются в основном миелоидного ростка гемопоэза и характеризуются избыточной миелопролиферацией с сохранением способности клеток к дифференцировке до зрелых форм [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Диагностика и лечение ХМПЗ является актуальной проблемой современной гематологии. ХМПЗ являются относительно редкими заболеваниями системы крови - несколько случаев на 100000 населения в год [7,8], но пациенты с ХМПЗ регулярно встречаются в практике гематолога [9, 10, 11]. По статистике миелопролиферативным заболеваниям подвержены приблизительно 100-200 тысяч человек (<http://www.hematologiya.ru>). ХМПЗ преимущественно обнаруживается у лиц зрелого и пожилого возраста, но в то же время нередко и у больных моложе 40 лет. Медиана выживаемости варьирует от 1,4 до 9,1 года [12]. Общая продолжительность жизни больных составляет около 5-ти лет [13]. Возросший за последнее время интерес к этому заболеванию обусловлен увеличением частоты диагностики ХМПЗ у пациентов разного возраста [14,15,16]. Во многом этому способствовало повсеместное применение автоматических анализаторов клеток крови, а также внедрение новых молекулярно-генетических и иммунологических методов диагностики [17,18,].

В принятой в 2008 году классификации ВОЗ среди миелопролиферативных новообразований наиболее часто встречаются следующие ХМПЗ: хронический миелолейкоз (ХМЛ), bcr-abl (Ph)-

позитивный [t(9;22) (q34;q11) bcr/abl] и классические хронические Ph-негативные - истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный (идиопатический) миелофиброз (ПМФ). В число МПЗ включены также и более редко встречающиеся патологии миелопоэза: хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный синдром, а также неклассифицируемые МПЗ. Патогенетически близкими к ХМПЗ являются хронические миелопролиферативные заболевания с миелодисплазией, которые с 1997 года в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ выделены в отдельную группу заболеваний, занимающую промежуточное положение между миелодиспластическим синдромом и хроническими миелопролиферативными заболеваниями. ХМЛ и Ph-негативные ХМЛ относят к т.н. миелодиспластическим/миелопролиферативным заболеваниям, т. к. при их возникновении наблюдается как гипер-, так и дисплазия компонентов миелоидного кроветворения. Системный мастоцитоз также относят к МПЗ в связи с миелоидным происхождением тучных клеток. Эти заболевания также возникают в результате трансформации стволовой кроветворной клетки, что приводит к клональному поражению гемопоэза и гиперплазии клеток миелоидного ростка [19, 20, 21, 22, 23, 24].

Клиническую картину, свойственную ПМФ, с характерным фиброзом костного мозга и экстрамедуллярным кроветворением, впервые описал еще в 1879 г. Gustav Heuck [25]. Истинную полицитемию в 1892 г. впервые описал Louis Henri Vaquez, который предположил, что эритроцитоз и гепатоспленомегалия у наблюдавшегося им больного были следствием усиленной пролиферации гемопоэтических клеток [26]. В 1903 г. William Osler ввел термин "болезнь Вакеза" при описании нескольких больных с выраженным эритроцитозом и спленомегалией [27]. В 1934 г. Emil

Epstein и Alfred Goedel выделили в отдельную нозологическую форму эссенциальную тромбоцитемию, описав больных с тромбоцитозом в отсутствие заметного эритроцитоза [28]. В 1951 г. Вильям Дамешек предложил объединить ИП, ЭТ и ПМФ вместе с хроническим миелолейкозом в одну группу хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ) благодаря сходству клинических и морфологических свойств, а также на основании предположения об общей патогенетической природе этих заболеваний [29].

Наличие внутригруппового сходства клинико-морфологических изменений на разных стадиях является особенностью ХМПЗ. Для группы ХМПЗ характерны следующие признаки: а) преобладание клонального гемопоэза над нормальным; б) повышенная продукция форменных элементов одного или более ростка гемопоэза при отсутствии физиологических стимулов; в) вовлечение в опухолевый процесс полипотентной гемопоэтической клетки; г) способность к развитию экстрамедуллярного гемопоэза; д) способность к клональной эволюции и трансформации в острый лейкоз [1, 30].

Среди общих симптомов ХМПЗ отмечаются: слабость, субфебрилитет, повышенная потливость, потеря массы тела, кожный зуд различной, усиливающийся после водных процедур. Среди сосудистых расстройств: мигрени, головокружения, тошнота и рвота, транзиторные ишемические атаки, преходящие нарушения зрения и слух, психические расстройства, стенокардия, эритромелалгия; тромбозы венозных и артериальных сосудов (тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз легочной артерии и ее ветвей, инсульт головного мозга, инфаркт миокарда и других органов, тромбозы печеночных и нижней полой вены с развитием синдрома Бадда-Киари); геморрагические осложнения (носовые, десневые кровотечения, экхимозы, желудочно-кишечные и другие кровотечения). Спленомегалия, являющаяся характерным симптомом всех ХМПЗ, развивается на разных стадиях заболеваний; часто с гепатомегалией. При всех ХМПЗ нарушен обмен мочевой кислоты, клинически проявляющийся мочекаменной болезнью, подагрой, подагрической полиартралгией [1, 31]. Как можно видеть, все заболевания этой группы обладают сходной клинико-гематологической картиной: практически бессимптомное начало; затем наблюдается увеличение селезенки, нарастают симптомы интоксикации; в анализах - гиперклеточность костного мозга, лейкоцитоз, эритроцитоз, тромбоцитоз в периферической крови [32].

Патогенетическое развитие процесса при

ХМПЗ приводит к образованию миелофиброза. При ПМФ миелофиброз проявляется рано и определяет клиническую картину заболевания. В 10-15% случаев ИП развивается т.н. пост-ИП миелофиброз, в 2% случаев ЭТ пост-ЭТ миелофиброз. Иногда гематологическим исходом может явиться острый лейкоз и частота бластной трансформации может достигать 30% [11]. Кроме того, возможна взаимная трансформация ХМПЗ, поэтому в настоящее время не является ошибкой смена диагнозов ИП, ЭТ или ПМФ [33].

Т.о. при ХМПЗ опухолевая масса происходит от одной малигнизировавшая гемопоэтической клетки которая может дифференцироваться по всем росткам кроветворения. При этом для эритроцитоза свойственно преобладание красного ростка, для эссенциальной тромбоцитемии - мегакариоцитов и тромбоцитов. Исследование цитогенетических аномалий хромосомы 9 при ХМПЗ показало, что они возникают в соматических клетках и не передаются по наследству. Классические ХМПЗ и другие, менее распространенные миелопролиферативные заболевания, в основном, являются приобретенными, спорадическими нарушениями гемопоэза [34, 35].

Самым изученным из ХМПЗ является хронический миелолейкоз (ХМЛ). Открытие специфической мутации - реципрокной транслокации между 9 и 22 хромосомой значительно активизировало поиски генетических дефектов в патогенезе опухолей. Так, выявление при ХМЛ патогенетической роли химерного онкогена *bcr/abl*, обладающего аномальной тирозинкиназной активностью, способствовало расшифровке механизмов развития ХМПЗ. Было установлено, что молекулярные механизмы развития ХМПЗ связаны с гиперактивацией тирозинкиназы либо с аномалиями рецепторов цитокинов [1, 31]. Патогенез Ph-негативных ХМПЗ долгое время оставался загадкой. Диагноз ХМПЗ ставился на основании гистологического исследования костного мозга и некоторых клинических и лабораторных данных. У большинства больных выявлялась гиперклеточность костного мозга и развитие фиброза и риск лейкозной трансформации в патогенезе болезни, наблюдалась повышенная склонность к тромбозам и геморрагиям. В большинстве случаев этого было достаточно для диагностики ХМПЗ и реактивных клональных миелопролифераций. В отличие от хронического миелолейкоза ХМПЗ не имеют филадельфийскую хромосому и остаются Ph-негативными. До недавнего времени не были известны молекулярные дефекты и соответствующие маркеры ИП, ЭТ и ПМФ; арсенал рутинных лабораторных методов, применявшихся для

диагностики классических Ph-негативные ХМПЗ, исчерпывался методикой получения эндогенных эритропоэтин-независимых колоний (ЭЭК), оценкой клональности и определением уровня эритропоэтина и тромбopoэтина в крови больных [36]. Обнаружение феномена роста ЭЭК при эритремии и других ХМПЗ привело к пониманию, что молекулярные события, лежащие в основе патогенеза ХМПЗ, связаны с дефектами генов, которые кодируют белки, ответственные за нормальное поддержание миелопоэза [37].

В 2005 г. у больных, страдающих ХМПЗ, была обнаружена точечная мутация экзона 14 гена киназы *Jak2*. Соматическая мутация *Jak2V617F*, заключающаяся в замене гуанина на тимин в положении 1849 экзона 14 на коротком плече хромосомы 9p24, приводит к замене валина на фенилаланин в кодоне 617 полипептидной цепи *Jak2* [38, 39]. Считается, что выявленная молекулярная аномалия - приобретенная точечная мутация гена *Jak2V617F* является общим патогенетическим механизмом, объясняющим схожесть клинических картин разных ХМПЗ [40]. Ген *Jak2* расположен в локусе 9q24, для которого ранее была описана потеря гетерозиготности при ХМПЗ [41]. Таким образом, удалось обнаружить и охарактеризовать молекулярный дефект хромосомы 9, лежащий в основе патогенеза ХМПЗ. Было показано, что *Jak2V617F* является соматической мутацией, возникающей в гемопоэтических клетках-предшественницах. Поскольку *Jak2* все время фосфорилирует белки сигнальных путей, направленных на пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников, это ведет к увеличению числа клеток всех трех ростков кроветворения, что морфологически проявляется в виде гиперклеточности костного мозга [33,42]. Оказалось, что у определенной доли пациентов при ХМПЗ, и в основном при эритремии, происходит превращение гетерозиготной мутации *Jak2V617F* в гомозиготную форму. Мутация *Jak2V617F* обнаруживается у 90-95% больных эритремией, в 50-70% случаев ЭТ и в 40-50% случаев миелофиброза. Мутация *Jak2V617F* оказалась полезным маркером, с помощью которого можно проводить первичную и дифференциальную диагностику ХМПЗ, а также молекулярный мониторинг минимальной остаточной болезни [41].

Однако, несмотря на то что патогенетическая роль мутации *Jak2V617F* для классических ХМПЗ не вызывает сомнений, неясно, каким образом один и тот же молекулярный дефект может приводить к развитию, хотя и относящихся к одной группе, разных заболеваний. Каким же образом одна мутация гена *Jak2* может проявляться

тремя фенотипами заболевания в виде ИП, ЭТ и ПМФ? На сегодняшний день существует два объяснения этого феномена. Первое основано на различии в аллельной нагруженности мутации (гомозиготной гетерозиготный статус мутаций). Существует гипотеза, что постепенное накопление мутации *Jak2V617F* (увеличение аллельной нагрузки) обуславливает переход от одного ХМПЗ к другому: при низком уровне мутантного аллеля (основная масса клеток гетерозиготны по *Jak2V617F*) развивается ЭТ; по мере нарастания числа клеток с мутацией, в том числе гомозиготных по ней, развивается ИП, а затем и ПМФ [42]. Однако наличие вариантов ИП, а уж тем более ПМФ и ЭТ, без мутации *Jak2V617F* ставит под сомнение эту гипотезу. Существует мнение, что ИП, ЭТ и ПМФ - это одна болезнь, а фенотипические проявления зависят от дозы гена. Гомозиготная мутация определяется в 30% случаев ИП, 17% случаев ПМФ и в 5% случаев ЭТ. Второе объяснение связано с тем, что *Jak2* мутация может быть вторичным событием по отношению к ранее состоявшемуся генетическому дефекту, который предрасполагает к этой мутации и определяет фенотип клинических проявлений заболеваний. Вероятнее всего существует еще какое-то генетическое нарушение, лежащее в основе этих заболеваний. Предполагается, что существует клон клеток с пре-*Jak2* мутацией, на основе которого возникает субклон клеток с *Jak2*-мутацией [43]. Пока не выяснено являются ли ИП, ЭТ и ПМФ различными заболеваниями с разными признаками или разными фазами одной болезни. Показано, что по клиническим характеристикам ЭТ с мутацией *Jak2V617F* схожа начальную стадию ИП [44]. Впрочем, единственная точечная мутация, обнаруживаемая у подавляющего большинства больных ХМПЗ - очень удобный диагностический маркер.

При ХМПЗ также обнаружена мутация в гене трансмембранного домена рецептора тромбopoэтина *MPLW515*, что позволило понять причину гиперпролиферации клеток миелоидного ряда, но не объясняет образование фиброза, характерного для всех ХМПЗ [45].

Таким образом, в последние годы существенно пересмотрены представления о ХМПЗ. Появились новые возможности дифференциальной диагностики ХМПЗ с учетом молекулярно-генетических и иммунологических достижений, позволяющих надежно дифференцировать опухолевые и реактивные нарушения кроветворения [46,47]. Диагностика Ph-негативных ХМПЗ основанная на данных морфологического исследования биоптата костного мозга, усилена молеку-

лярно-генетическими методами-ПЦР в реальном времени, FISH. Наличие мутации Jak2V617F включено в основные диагностические критерии ИП, ЭТ, ПМФ. В то же время ХМПЗ остаются сложными для диагностики, так как все заболевания этой группы клинически могут начинаться однотипно - с проявлений миелопролиферации. В каждом случае необходимо исключить вторичный характер развития тромбо-, эритро- и лейкоцитоза, вызываемое повышением цитокинов в ответ на инфекцию, воспаление, травму тканей и др. В связи со схожестью клинико-морфологических особенностей необходима как внутригрупповая дифференциация, так и с Ph-положительным лейкозом (хроническим миелолейкозом) на основании клинико-лабораторных данных [48, 49].

Лечение больных ХМПЗ остается актуальной задачей. Отсутствие специфических и адекватно эффективных методов лечения ХМПЗ приводит к значительному снижению качества жизни и уменьшению ее продолжительности у больных. До сих пор не разработаны единые терапевтические подходы к ведению больных этими заболеваниями. В терапии больных с ХМПЗ отмечается сходная лечебная тактика, направленная на профилактику сосудистых осложнений и борьбу с тромбоцитозом. В лечении больных ХМПЗ применяются следующие методы: активное наблюдение, флеботомия, аферез тромбоцитов, гемокомпонентная заместительная трансфузионная терапия (эритроциты, тромбоциты и лейкоциты), антикоагулянты прямого действия (низкомолекулярный гепарин) по показаниям при отклонениях в плазменном звене гемостаза, химиотерапия, лучевая терапия (облучают область селезенки), симптоматическое лечение, хирургическое лечение (спленэктомия), иммунотерапия, рекомбинантный интерферон-альфа (ИФ- $\alpha$ ) химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток [50, 53].

Целью лечения истинной полицитемии является уменьшение количества избытка форменных элементов крови. К методам лечения истинной полицитемии относятся: флеботомия, ИФ- $\alpha$ , химиотерапия с или без флеботомии [51].

При первичном миелофиброзе методом лечения пациентов без клинических проявлений обычно является активное наблюдение. При появлении клинических симптомов у больных применяют: трансфузии эритроцитов для уменьшения симптомов и улучшения качества жизни, ИФ- $\alpha$ , спленэктомия, лучевая терапия на область селезенки, химиотерапия, аллогенная трансплантация стволовых клеток, талидомид или леналидомид [52]. При эссенциальной тромбоцитемии

для пациентов старше 60 лет без клинических проявлений методом выбора является также активное наблюдение. В других случаях к методам лечения относят: химиотерапия, терапия анагрилидом, ИФ- $\alpha$ , аферез тромбоцитов, клинические исследования новых методов лечения [53, 54].

В клинических исследованиях изучаются новые методы лечения. Выявляются новые перспективы лекарственного контроля как миелопролиферативного процесса в целом, так и отдельных его проявлений - эритро- и тромбоцитоза, вторичного миелофиброза, а также профилактики сосудистых осложнений [55,56]. Имеются данные об эффективности новых патогенетических методов лечения ХМПЗ, которые могут стать новым стандартом лечения [57]. Как было отмечено выше излишнее образование зрелых клеток крови при ХМПЗ во многих случаях связано с мутацией гена Jak2V617F. Данные о молекулярном механизме патогенетического действия измененного гена Jak2 были учтены при разработке низкомолекулярных лекарственных средств направленного действия для лечения пациентов, страдающих Jak2V617F- положительными вариантами ХМПЗ. Было показано, что низкомолекулярный ингибитор гена Jak2 действует на эритроидную линию HEL, которая несет точечную мутацию Jak2V617F и приводит к остановке клеточного цикла. В 2012 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency - EMA) одобрило INC424 (руксолитиниб) - первый препарат для лечения миелофиброза. Jakavi - ингибитор Jak1 и Jak2, разработанный компанией "Incyte Corporation". Jak1 и Jak2,- тирозинкиназы, ассоциированные с рецепторами цитокинов. INC424 (руксолитиниб) рекомендован для лечения пациентов с высоким риском развития миелофиброза: ПМФ, ИП и ЭТ (<http://www.investor.incyte.com>). Компания "Novartis" получила лицензию от компании "Incyte Corporation" на разработку и коммерциализацию продукта INC424 (руксолитиниб) за пределами США (<http://www.novartisoncology.com/pducts/jakavi.jsp>).

В последнее время при лечении онкогематологических заболеваний все чаще применяется так называемая таргетная терапия. Классическая таргетная терапия - это использование опухоль-специфических лекарств, целенаправленно воздействующих на онкогенные белки. Другая группа таргетных препаратов, к примеру, вызывает переключение активности онкогенного белка, возникающего при хромосомной транслокации или нацелена на молекулы, участвующие в формировании определенного клеточного цикла [58].

В Азербайджане также успешно внедрены некоторые инновационные методы использования таргетных препаратов в лечении гемобластозов. Так при поддержке Международной программы GIPAP в терапии всех больных в хронической фазе ХМЛ с успехом применяется препарат Иматиниб (Гливек) - специфический таргетный препарат I поколения - конкурентный ингибитор связывания АТФ с онкогенной тирозинкиназой bcr/abl [59]. У нескольких больных с ХМЛ, имеющих устойчивость к Иматинибу применены новые конкурентные ингибиторы bcr/ablII поколения - нилотиниб и дазатиниб. Имеются данные по использованию при лечении острого промиелоцитарного лейкоза полностью трансретиноевой кислоты (all-trans retinoic acid, АТРА) [60]. Известно, что АТРА в терапевтической концентрации значительно превышающей физиологический уровень, вызывает переключение активности онкогенного PML-RAR-белка, возникающего при хромосомной транслокации t(15;17) (q22;q21), от репрессии к активации транскрипции генов-мишеней нормального ядерного рецептора ретиноевой кислоты - RAR-альфа. В результате происходит дифференцировка злокачественных промиелоцитов и ремиссия заболевания [61]. В лечении больных В-клеточных неходжкинских лимфом, лимфом Беркита, хронического лимфолейкоза, В-зрелоклеточного иммуноподварианта острого лимфобластного лейкоза используется лекарство ритуксимаб (Мабтера)-моноклональные антитела к CD20. Мишенью этого таргетного препарата является CD20 антиген поверхности В-клеток [Собственные неопубликованные данные].

В заключении хотелось бы подчеркнуть, что анализ составляемого республиканского реестра больных ХМПЗ, выявил среди них немало пациентов с первичным и вторичным миелофиброзом. Применение препарата INC424 (руксолитиниб) при Ph-негативных ХМПЗ, безусловно, значительно улучшит качество жизни пациентов с этой орфанной патологией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая онкогематология, ред. Волковой М.А. М.: 2001, с.263-300;
2. Шифман Ф. Дж. Патология крови: Пер. с англ., М., СПб.: "Издательство БИНОМ", "Невский диалект". 2000, 448 с.;
3. Adamkov M., Plank L., Szepe P. Occurrence of myelofibrosis in individual types of chronic myeloproliferative diseases. // Bratisl. Lek. Listy, 1998, v. 99, N. 5, p. 240-244;
4. Murphy S. Diagnostic criteria and prognosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. // Semin. Hematol., 1999, v.36, N.1, Suppl. 2, p.9-13;
5. Tefferi A., Murphy S. Current opinion in essential thrombo-

- cythemia: pathogenesis, diagnosis, and management. // Blood. Rev., 2001, v.15, N.3, p.121-131;
6. Bench A.J., Cross N.C., Huntly B.J. et al. Myeloproliferative disorders. // Best. Pract. Res. Clin. Haematol., 2001, v.14, p.531-551;
7. Kutti J., Ridell B. Epidemiology of the myeloproliferative disorders: essential thrombocythemia, polycythaemia vera and idiopathic myelofibrosis. // Pathol. Biol., 2001, v.4, p.164-164;
8. Johansson P., Kutti J., Andreasson B., Safai-Kutti S., Vilen L., Wedel H., Ridell B. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Goteborg, Sweden, during 1983-99. // Journal of Internal Medicine, 2004, v.256, p.161-165;
9. Bangerter M., Guthner C., Beneke H. et al. Pregnancy in essential thrombocythemia: treatment and outcome of 17 pregnancies. // Eur. J. Haematol., 2000, v. 65, № 3, p. 165-169;
10. Hasselbalch H.C. Idiopathic myelofibrosis: a review. // Eur. J. Hematol., 1990, v. 45, N 2, p. 65-72;
11. Heis-Vahidi-Fard N., Forberg E., Eichinger S. et al. Ineffectiveness of interferon-gamma in the treatment of idiopathic myelofibrosis: a pilot study. // Ann. Hematol., 2001, v. 80, N 2, p.79-82;
12. Barosi G., Ambrosetti A., Finelli C. et al. The Italian Consensus Conference on Diagnostic Criteria for Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. // Br J. Haematol., 1999, v.104(4), p.730-737;
13. Thiele J., Kvasnicka H.M., Schmitt-Graeff A., Diehl V. Dynamics of fibrosis in chronic idiopathic (primary) myelofibrosis during therapy: a follow-up study on 309 patients. // Leuk Lymphoma, 2003, v.44(6), p.949-53;
14. Злокачественные новообразования в России в 1998 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 1999, 288 с.;
15. Bain B.J. The relationship between the myelodysplastic syndromes and the myeloproliferative disorders. // Leuk. Lymphoma, 1999, v. 34, № 5-6, p. 443-449;
16. Kutti J., Ridell B. Epidemiology of the myeloproliferative disorders: essential thrombocythemia, polycythaemia vera and idiopathic myelofibrosis. // Pathol. Biol. (Paris), 2001, v. 49, N 2, p. 164-166;
17. Epstein E., Goedel A. Hemorrhagic thrombocythemia with a casular, sclerotic spleen. Virchows Arch. 1934, 293: 233-48;
18. Гематология /Рукавицын О.А., Павлова Д., Морщакова Е.Ф., и др. Под ред. Рукавицына О.А., СПб.: ООО "Д.П.", 2007, 912 с.;
19. Tefferi A., Vardiman J. W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia 2008, 22: 14-22;
20. Ayalew Tefferi, Juergen Thiele, and James W. Vardiman. The 2008 World Health Organization Classification System for Myeloproliferative Neoplasms. // Cancer, 2009, v.115, №9, p. 3842-3847;
21. James W. Vardiman, Juergen Thiele, Daniel A. Arber, Richard D. Brunning, Michael J. Borowitz, Anna Porwit, Nancy Lee Harris, Michelle M. Le Beau, Eva Hellstrom-Lindberg, Ayalew Tefferi, and Clara D. Bloomfield The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. // Blood, 2009, v. 114, №5, p.937-951;
22. Соколова Н.А., Савина М.И. // Молодой ученый, 2011, №5, т.2, с. 216-219;
23. Мисюрин А.В. Молекулярный патогенез миелолиферативных заболеваний. // Клиническая онкогематология, 2009, т.2, №3, с.211-219;
24. Глузман Д.Ф., Склярченко Л.М., Надгорная В.А., Абраменко И.В. Новая классификация ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной ткани. // Онкология, 2001, т.3, №4, с.299-300;
25. Heuck G. Two cases of leukemia with peculiar blood and bone marrow findings, respectively. // Arch. Pathol. Anat. 1879, 78: 475-496;
26. Vaquez H. On a special form of cyanosis accompanied by exces-

- sive and persistent erythrocytosis. // *Comp. Rend. Soc. Biol.* 1892, 12: 384-388;
27. Osler W. Chronic cyanosis with polycythaemia and enlarged spleen: a new entity. // *Am. J. Med. Sci.* 1903, 126: 187-192;
28. Epstein E. Goedel A. Hemorrhagic thrombocythemia with a casular, sclerotic spleen. // *Virchows Arch.* 1934; 293: 233-248;
29. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951, 6: 372-375;
30. Экстрагенитальная патология у беременных. Под редакцией Соколовой М.Ю. Мед. Информ. Агентство, 2011, 336 с.;
31. Руководство по гематологии ред. Воробьева А.И., М., "Ньюдиамед", 2003, т.2, с.16-29;
32. Гематология / Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Демидов В.Г. и др.; ред. Ключев В.М., Павлова И.П.; Под ред. Рукавицын О.А., СПб.: ООО "Д.П.", 2007, 912 с.;
33. Рукавицын О.А., Поп В.П. // Хронические лейкозы. М., "Бином. Лаборатория знаний", 2004, с.44-81;
34. Fialkow P. J., Faguet G. B., Jacobson R. J. et al. Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. // *Blood* 1981, 58: 916-919;
35. Spivak J. L. The chronic myeloproliferative disorders: clonality and clinical heterogeneity. // *Semin. Hematol.*, 2004, 41(Suppl. 3): 1-5;
36. Bench A. J., Nacheva E. P., Champion K. M., Green A. R. Molecular genetics and cytogenetics of myeloproliferative disorders. // *Baillieres Clin. Haematol.* 1998, 11: 819-848;
37. Correa P.N., Eskinaz D., Axelrad A.A. Circulating erythroid progenitors in polythemia vera are hypersensitive to insulin-like growth factor-1 in vitro: studies in an improved serum-free medium. // *Blood*, 1994, 83:99-112;
38. Levine R. L., Wadleigh M., Cools J., Wlodarska I. et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. // *Cancer Cell.*, 2005, 7(4): 387-397;
39. Kralovics R., Passamonti F., Buser A. S. et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. // *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352:1779-1790;
40. Kaushansky K. The chronic myeloproliferative disorders and mutation of JAK2: Dameshek's 54 year old speculation comes of age. // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 2007, 20:5-12;
41. Scott L. M., Tong W., Levine R. L. et al. JAK2 Exon 12 Mutations in Polycythemia Vera and Idiopathic Erythrocytosis. // *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356(5):459-468;
42. Passamonti F., Rumi E. Clinical relevance of JAK2 (V617F) mutant allele burden. // *Haematologica*, 2009, v.94, №1, p. 7-10;
43. Ross L. Levine and D. Gary Gilliland Myeloproliferative disorders // *Blood*, 2008, v.112., № 6. p.2190-2198;
44. Pardanani A., Lasho T.L., Finke C. et al., Hanson C.A., Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAKV617F-negative polycythemia vera. // *Leukemia*, 2007, 21: 1960-1963;
45. Pardanani A.D., Levine R.L., Lasho T. et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. // *Blood*, 2006, v.108, p.3472-3476;
46. Соколова. М. А. Современные представления о "классических" Ph-негативных хронических миелолипролиферативных заболеваниях // *Клиническая онкогематология*, 2010, т.3, №3, с.235-242;
47. Демидова А.В., Коцюбинский Н.Н., Мазуров В.И. Эритремия и вторичные эритроцитозы. СПб.: Изд-во СПбМАПО, 2001, 328 с.;
48. Briere J., Guilmin F. Management of patients with essential thrombocythemia: current concepts and perspectives. // *Pathol. Biol. (Paris)*, 2001, v.49, N.2, p.178-183;
49. Миелолипролиферативные и миелодиспластические / миелолипролиферативные заболевания. // *Онкология*, 2000, т.2, №4, с.282-285;
50. Sagripanti A., Ferretti A., Nicolini A., Carpi A. Thrombotic and hemorrhagic complications in chronic myeloproliferative disorders. // *Biomed. Pharmacother.* 1996, v.50, N.8, p.376-382;
51. Демидова А.В. Лечение эритремии. // *Тер. арх.*, 1992, № 7, с. 116-122;
52. Apoptosis and proliferation in the bone marrow of chronic myeloproliferative disorders - biological and prognostic importance. // *Pathologie*, 2000, v.21, N.1, p.55-62;
53. Хорошко Н.Д., Цветаева Н.В., Туркина А. Г. и др. Место интерферона-альфа в коррекции гипертромбоцитоза у больных хроническими миелолипролиферативными заболеваниями. // *Гематол. и трансфузиол.*, 1999, т. 44, №4, с.43-45;
54. Barbui T., Barosi G., Grossi A. et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. // *Haematologica*, 2004, Feb., 89(2), p.215-232;
55. Swolin B., Safai-Kutti S., Anghem E., Kutti J. No increased frequency of trisomies 8 and 9 by fluorescence in situ hybridization in untreated patients with essential thrombocythemia. // *Cancer. Genet. Cytogenet.*, 2001, v.126, N 1, p.56-59;
56. Tefferi A., Meyer R.G., Wyatt W.A., Dewald G.W. Comparison of peripheral blood interphase cytogenetics with bone marrow karyotype analysis in myelofibrosis with myeloid metaplasia. // *Br. J. Haematol.*, 2001, v.115, N 2, p. 316-319;
57. Tibes R. Myeloproliferative neoplasms 3 years after discovery of JAK2V617F: what is the impact of JAK2 inhibitor therapy? / R. Tibes, R.A. Mesa // *Leukemia & Lymphoma*, 2011, v.32, №7, p. 117S-118S;
58. Домнинский Д.А. Молекулярные механизмы лейкогенеза. Основы таргетной терапии. // *Онкогематология*, 2012, №1, с.46-49;
59. Rustəmov R., Əliyeva R., Bağırov I. və b. Xroniki mieloleykozlu Imatinib mesylatla (Glivek) muasir mualicəsi./ *Metodik tovsıyyələr*, Bakı, 2005, 47 s.;
60. Kərimov A.Ə., Mahmudov M.C., Əlimirzəyeva Z.X. Kəskin promielositar leykozun transretinoy tursusu ilə mualicəsi məsələləri. // *Hematologiya və transfuziologiyanın aktual problemləri (elmi işlərin illik məcmuəsi)*, Bakı, 2000, s.77-83;
61. Licht J. Acute promyelocytic leukemia - weapons of mass differentiation. // *New Engl. J Med*, 2009, v.360, p.928-930

**SUMMARY**

**Chronic myeloproliferative disorders: the current state of the question**

**A. Kerimov**

*B. Eyvazov's Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Bakı*

Review presents the modern information on Ph-negative (bcr/abl negative) CMPD. The recent research has caused a reconsideration of CMPD classification, criteria for diagnostics and treatment of these diseases. It has been discovered that for patients with CMPD it is specific to have molecular anomaly, mutation of Jak2V617F. In diagnostics of CMPD, along with other clinical and laboratory diagnostics, there is a mutation of Jak2c617F. It is necessary to apply the target medicine called INC424 (ruxolitinib) for treatment of these patients in the Republic.

Поступила 12.09.2014

# Роль инфекционного фактора при формировании морфологических изменений в плаценте при преэклампсии

**З.Ф.Мехтиева**

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку

Несмотря на высокий уровень медицинских технологий, мир ежегодно теряет 500000 женщин, которые умирают от причин, связанных с беременностью и родами.

Одной из них является преэклампсия (ПЭ). Преэклампсия является одной из ведущих причин материнской смертности и составляет в ее структуре 20-25%, а перинатальная смертность при преэклампсии в 3-4 раза превышает таковую у здоровых женщин [1, 2].

Беременность на фоне преэклампсии (ПЭ) сопровождается высокой частотой перинатальной заболеваемости и смертности, осложняется преждевременными родами [3].

В этой связи следует отметить, что нарушение функции плаценты - одна из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Нарушение морфо-функционального состояния плаценты - основа формирования фетоплацентарной недостаточности (ФПН).

Установлено, что одной из основных причин формирования плацентарной недостаточности является инфицирование репродуктивного тракта беременной женщины [4, 5, 6, 7].

Известно также, что послед является основным барьером на пути внутриутробного инфицирования плода, а его поражение приводит к фетальным осложнениям [8, 9, 10].

Д.В.Комарова с соавторами (1993) [11] отмечает, что широкая распространённость вирусных гепатитов и носительства его антигенов, в том числе и среди беременных, делает весьма актуальным вопрос профилактики внутриутробных поражений плода: доказана вероятность развития у ребенка как тяжелых, нередко приводящих к летальному исходу гепатитов, так и бессимптомного носительства [12, 13].

Но имеются лишь единичные работы о морфологических изменениях в плаценте при данной инфекции, установленной по содержанию НВс Ag и антител к нему [14].

По данным Lucifora G., Calabro S.C. (1988)

отмечен отек ворсин и резкое венозное полнокровие в плаценте при ее инфицированности [15].

По данным Д.В.Комаровой [10] исследованием плаценты от женщин с различными формами вирусного гепатита при микроскопическом исследовании выявлено развитие эндovasкулитов мелких и крупных сосудов децидуальных плацент и стволых ворсин.

Ядра эндотелиальных клеток в таких сосудах увеличивались в размерах, становились "сочными" и полиморфными, взбухающими в просвет.

Ядра в цитоплазме децидуальных клеток, расположенных как в плаценте, так и во внеплацентарных оболочках расценена как типичные для вирусного гепатита: ядра их нередко становятся гиперхромными, гомогенно окрашенными, в части их появляются мелкие или сравнительно крупные, округлые, четко очерченное бледноокисидальные, а иногда и орсен-положительные включения [16] (Даркшевич Ю.Н., 1980).

Ядра децидуальных клеток полиморфны, нередко отмечаются крупные многоядерные клетки. В цитоплазме децидуальных клеток выраженных дистрофические изменения, вплоть до их некробиоза.

Аналогичные изменения, хотя реже и слабее выраженные, отмечаются и в ворсинах хориона.

Помимо этого в разных отделах децидуальной ткани, реже в хорионе и амнионе, выявлялась преимущественно лимфоцитарная инфильтрация. Степень выраженности описанных воспалительных изменений существенно различалась в различных наблюдениях - от минимальных (с изменениями только отдельных ядер) до тяжелых, распространённых [16].

Ходжаева З.С. (2013) отмечает, что для ранней ПЭ более характерно повреждение плаценты, связанное с хроническим воспалением с последующей недостаточной материнской перфузией и маточно-плацентарной сосудистой патологией. Кроме того, отмечено значительное снижение объема плаценты и площади поверх-

ности терминальных ворсин, а также чаще имеющее место инфаркты плаценты, артериопатии децидуальной оболочки и преждевременное созревание ворсин [17].

При изучении плаценты пациенток с поздней ПЭ не было выявлено значимых изменений (Van der Merwe J.L. et al., 2010) [18].

Представляют интерес исследования Н.И.Бубновой, В.Л.Тютюнник, О.И.Михайловой (2010) по патоморфологическому изучению образцов аутопсийного материала 37 детей, часть из них погибших антенатально, проживших от 1 до 40 дней и часть самопроизвольных выкидышей при сроках беременности 24-27 недель, вследствие генерализованной внутриутробной инфекции (ВУИ).

Были изучены образцы плаценты, пуповины, плодных оболочек с определением наличия антигенов вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов в соскобах и отпечатков с поверхности плаценты методом флуоресцирующих антител (МФА). Кроме того, были детектированы антигены респираторных вирусов (гриппа, парагриппа, аденовирусов, респираторно-синцитиальных вирусов), вируса цитомегалии и микоплазм [19].

Следует отметить результаты анализа исходной клинической характеристики состояния родильниц, говорящие о первенствующей роли инфекционного фактора в возникновении патологии гестации, что совпадало с данными литературы [20, 21].

Было выявлено, что особенности течения беременности и родов у части родильниц состояли в наличии инфекционного и отягощённого акушерско-гинекологического анамнеза, а именно частых (более 3-х раз), продолжительных (более 5 дней) рецидивах инфекционных заболеваний во время беременности с наличием 2 и более инфекционных факторов, а также преобладании атипичных форм заболеваний (наиболее часто обострение инфекции наблюдалось в I и II триместрах), угрозе прерывания беременности на всём её протяжении. Все самопроизвольные выкидыши произошли в связи с тяжелым инфекционным поражением последа и плода, которое сочеталось с плацентарной недостаточностью [19].

Результаты гистологического исследования выявили следующее: в последе выявлены признаки разлитого трансмурального париетального (стенного, пристеночного) мембранита, амнионите, серозно-гнояного фуникулита, в базальной пластинке, межворсинчатом пространстве и ворсинах - лимфоидно-макрофагальная инфильтрация с примесью нейтрофилов. В ряде случаев об-

наружено поражение спиральных артерий эндометрия. Распространённый эндovasкулит в ворсинах имел преимущественно продуктивный характер и сопровождался сужением просвета сосудов или их облитерацией. Это сочеталось с фиброзом стромы ворсин, массивными отложениями фибриноида, кровоизлияниями и тромбозом межворсинчатого пространства, задержкой созревания хориона (с обилием полей эмбриональных и незрелых промежуточных ворсин) и слабовыраженными компенсаторно-приспособительными реакциями, что свидетельствовало о наличии хронической плацентарной недостаточности. Развитию последней способствовало наличие в ворсинах воспалительного инфильтрата, что препятствовало формированию синцитио-капиллярных мембран [19].

Резюмируя полученные данные Н.И.Бубнова с соавторами (2010) приходят к выводу, что внутриутробная смерть плодов и самопроизвольное прерывание беременности наступали в связи с тяжелым инфекционным поражением плаценты и органов плода на фоне декомпенсированной хронической плацентарной недостаточности [19], что согласуется с данными литературы [22, 23].

По данным вышеотмеченных авторов антенатальная гибель 7 плодов произошло при сроке беременности 32-36 недель. Во всех этих случаях также обнаружено генерализованное инфекционное поражение тканей последа и органов плода, основные изменения были обусловлены острыми продуктивными реакциями [19], что согласуется с литературными данными [24, 25].

Ранее Н.И.Бубновой, З.С.Зайдиевой, В.Л.Тютюнник (2001 г) при изучении морфофункционального состояния последа при различных формах генитальной герпетической инфекции было выявлено: патологическая незрелость плаценты в виде диссоциированного развития ворсинчатого хориона, воспалительные изменения во всех слоях плаценты с выраженной лимфоидно-плазмодитарной и лимфоидно-макрофагальной инфильтрацией в базальной пластинке, хорионе и экстраплацентарных оболочках; неспецифические изменения, связанные с циркуляторными расстройствами и инволютивно - дистрофические процессы. Данные изменения в плаценте при атипичной форме инфекции отличаются большей степенью выраженности.

Авторы отмечают, что пациенток с герпетической инфекцией следует относить к группе высокого риска по возможности развития плацентарной недостаточности и инфекционного заболевания новорожденного. Морфологическое ис-

следование послета имеет важное значение для определения характера инфекционного процесса у плода и выбора рациональной тактики ведения новорожденных [26].

По данным Ю.И.Тирской с со авторами (2011) при проведении гистологического исследования плацент в случае подтверждения ВУИ преобладали восходящее и гематогенное инфицирование (32,79%), гематогенное инфицирование (24,59%), восходящее инфицирование и кальциномоторные процессы (14,75%) и восходящее инфицирование с инфарктами (4,92%).

При гематогенном инфицировании, перед проникновением в организм плода возбудитель, нарушая плацентарный барьер, приводит, в первую очередь, к развитию хорионита (плацентита) с последующим формированием ПН. Для гематогенного пути инфицирования характерно преобладание васкулитов плацентарного ложа матки, с последующим развитием интервиллuzита, васкулитов хориальной пластинки. Авторы полагают, что если заблокировать инфекционный процесс на этом этапе, то можно не только предупредить ВУИ, но и таких его осложнений как ПН [27].

Определенное значение инфекционного фактора было выявлено рядом исследователей при морфологическом исследовании плацент от родильниц с ФПН: было выявлено, что наряду с компенсаторно-приспособительными процессами, в частности, гиперплазией терминальных ворсин, увеличением их количества, выявлялось сужение межворсинчатого пространства, фиброз стромы и очаги отёка (И.А.Шамхалова с соавт., 2005) [28].

Полученные результаты показали важное значение в развитии изменений в структуре и функции плаценты имеющих острых и хронических инфекций: неблагоприятное влияние на плод инфекционного агента, интоксикации, гиперемии происходит через плаценту, приводя к ФПН с последующей преэклампсией, о чем свидетельствовали данные, полученные у беременных с пиелонефритом с урогенитальными инфекциями [28].

Таким образом, полученные данные говорят о значимой роли инфекции в патогенезе деструктивных изменений плаценты.

В этой связи следует отметить, что уменьшение частоты рецидивов, степени тяжести и длительности инфекционного процесса, прогнозирование и ранняя диагностика хронической плацентарной недостаточности инфекционного генеза, своевременное проведение адекватных лечебно-профилактических мероприятий могут служить

дополнительным резервом в снижении уровня репродуктивных потерь.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. Киев, 1992.
2. Радзинский В.Е., Иткес А.В., Галина Т.В., Карпова Е.В., Хотаит Г.Я., Мяндина Г.М. Корреляция различных форм гестоза с генотипом по гену GPIIb/IIIa ? - цепи интегрин // Акушерство и гинекология, 2001, №6, с.53-56.
3. Клинический протокол. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия: проект "Мать и Дитя". М.: ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В.И.Кулакова". Минздравсоцразвития России. Институт Здоровья семьи, 2012, 44 с.
4. Бубнова Н.И., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л. Морфология послета при генитальной герпетической инфекции // Акушерство и гинекология, 2001, №6, с.24-26.
5. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция: Руководство для врачей. - М., 2004.
6. Тютюнник В.Л. Хроническая плацентарная недостаточность при бактериальной и вирусной инфекции (патогенез, диагностика, профилактика, лечение): Автореф. Дис... докт.мед.наук. М., 2002.
7. Bose C., Van Master L.J., Laughon M. et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infant born before the 28th week of gestation // Pediatrics, 2009, Vol.17, p.177-185.
8. Мельникова В.Ф. Патологическая анатомия поражений послета, вызванных вирусами (респираторным и простого герпеса) и микоплазмами: Дис... д-ра мед. Наук.- СПб, 1992.
9. Саид Б.Х., Цинзерлинг В.А., Выдумкина С.П. / Труды Петербургского о-ва патологоанатомов. СПб, 1992. - Вып.33, с.17-19
10. Oliveira L.H., Fonseca M.E. // Placenta, 1992, vol.13, N5, p.405-416
11. Комарова Д.В., Цинзерлинг В.А., Куликова Н.А. Плацентарные, вызванные вирусами гепатита // Архив патологии, 1993, №1, том 55, с.26-28.
12. Smydman D.K. // New Engl. J. Med., 1985, vol.313, p.1398-1401.
13. Wheely S.M., Boxall E.N., Tarlow M.J. // Brit med. J., 1987, vol.294, N.6566, p.211-213.
14. Lp M.H., Wong W.C.W., Lelie P.N. et al. // Lancet, 1989, vol.1, N8635, p.406-410.
15. Lucifora G., Calabro S., Carroccio G. Brigandi A. // Amer. J. Obstet. Gynec., 1988, v.159, p.839-842.
16. Даркшевич Ю.Н. / Труды Ленинградской научн. о-ва патологоанатомов. 1980. Вып. 21. с.96-99.
17. Ходжаева З.С., Холин Л.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика // Акушерство и гинекология, 2013, №10, с.4-11.
18. Van der Merve J.L., Hell D.R., Wright C., Schubert P., Grove D. Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease - what does the placenta reveal ? // Hypertens. Pregnancy, 2010, 29(4), p.457-67
19. Бубнова Н.И., Тютюнник В.Л., Михайлова О.И. Репродуктивные потери при декомпенсированной плацентарной недостаточности, вызванной инфекцией // Акушерство и гинекология, 2010, №4, с.55-58
20. Chau V., Poskitt K.J., Mc Fadden D.E. et al Effect of chorioamnionitis on brain development and injury in premature newborns // Ann Neurol., 2009, vol.66, p.155-164
21. Neerhof M.G., Tracte L.G. The fetal response to chronic placental insufficiency // Semin Perinatol.-2008, vol.32, p.201-205
22. Borton S.E. Reducing the transmission of genital herpes // Br.

Med. J., 2005, v.22, p.157-158

23.Kingdom J., Hupperis B., Seaward G. et al Development of placental villous tree and its consequence for fetal growth // Eur. J. Obstet. Gynecol., 2000, vol.92, p.35-43

24.Kimberlin D.W., Rouse D.J. Clinical practice Genital herpes // N Eng. J. Med., 2004, vol.350, p.1970-1977

25.Zanardo V., Vedovato S., Trevisanuto D.D. et al Histological chorioamnionitis and neonatal leukemoid reaction in low birth-weight infants // Hum. Pathol., 2006, v.37, p.87-91

26.Бубнова Н.И., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л. Морфология послета при генитальной герпетической инфекции // Акушерство и гинекология, 2001, №6, с.24-29

27.Тирская Ю.И., Белкова Т.Н., Рудакова Е.Б., Долгих Т.И., Шакина И.А. Врачебная тактика при внутриутробных инфекциях // Акушерство и гинекология, 2011, №8, с.42-47

28.Шамхалова И.А., Мамедова Ф.А., Гейдарова К.А. Фетоплацентарная недостаточность. Баку: Oskar, 2005, с.3-155

## **SUMMARY**

### **The role of infectious factor at morphological changes formation in placenta in preeclampsy**

**Z.Mekhtiyeva**

*A.Aliyev's Azerbaijan State Institute of Physicians Improvement, Baku*

The review is dedicated to modern views to the problem of infectious factor's role at preeclampsy.

Поступила 19.09.2014

---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### Оценка эффективности рекомбинантных и пегилированных интерферонов, использованных в режиме монотерапии при лечении больных хроническим вирусным гепатитом В

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

Национальный центр онкологии, Мемориальная клиника Н.Туси,  
Центральная больница нефтяников, г.Баку

Как мы уже отмечали ранее, систематическое применение лекарственных препаратов рекомбинантных альфа-интерферонов человека (р-ИФН) для лечения больных хроническим гепатитом В (ХГВ) в Азербайджане началось еще в 1995 г [1, 2].

Отметим, что за первые 3 года такое лечение в форме регулярного (в режиме "3 инъекции в неделю") введения интрона-А или роферона А на протяжении 24 недель в стране получило более двухсот пациентов.

Полученные при этом результаты были подвергнуты математической обработке, которая позволила оценить эффективность проведенной терапии. При этом были определены 2 показателя стабильного (сохранявшегося в течение года) терапевтического эффекта: 1) частота регистрации нормализации активности "печеночных" ферментов и 2) частота регистрации сероконверсии HBsAg на anti-HBs (определение вирусной ДНК в тот период в Азербайджане не проводилось).

Согласно результатам такого анализа, нормализация активности аминотрансфераз в крови была отмечена, в среднем, у 57% больных, получивших препараты р-ИФН в дозе 15-18 млн МЕ в неделю и у 52% больных, получивших эти же препараты в дозе 9 млн МЕ в неделю. Однако, частота исчезновения HBsAg у этих пациентов оказалась заметно ниже - в среднем, она не превышала 33% у больных, получивших более высокие дозы р-ИФН и у 26% у больных, получивших более низкие дозы р-ИФН [3].

В дальнейшем этиотропная терапия больных ХГВ в нашей стране с нашим участием систематически проводилось в амбулаторных условиях на базе отделения гастроэнтерологии Центральной больницы нефтяников и в Национальном центре онкологии. С 2006 г такая терапия стала

проводиться и в отделе клинической вирусологии Мемориальной клиники Н.Туси.

Такая терапия состояла в длительном (в течение 24 недель) и регулярном парентеральном введении пациентам одного из лекарственных препаратов р-ИФН [4]. В качестве таковых были использованы интрон А (США), роферон-А (Швейцария), реаферон (Российская Федерация) или же лафаробион (или украферон), произведенный в Украине [4, 5]. Начиная с 2001 г с этой целью мы использовали и препараты пегилированных интерферонов (ПЭГ-ИФН) и, в частности, пегинтрон (США), пегасис (Швейцария) и пегаферон (Иранская Исламская Республики).

Хотя практически за всеми больными ХГВ, получившими противовирусную терапию, велось наблюдение, имевшиеся у нас данные, отражающие основные (как непосредственные, так и отдаленные) результаты таких наблюдений за этими больными ХГВ до сих пор все еще не обобщены, проанализированы и осмыслены. Исключение в этом отношении составляли данные лишь об отдаленных результатах лечения таких больных пегасисом, опубликованные в небольшом сообщении еще в 2012 г [6]. Это не позволяло на основе нашего собственного опыта вынести суждение об терапевтической эффективности каждого из этих препаратов и сравнить возможности их применения для лечения указанного контингента больных.

Именно последнее обстоятельство побудило нас обобщить эти данные и сравнить между собой основные показатели эффективности разных программ этиотропной терапии больных ХГВ.

Надо отметить, что за десятилетний период противовирусную терапию получили около пяти-сот больных. Однако мы подвергли анализу и

**Таблица 1. Результаты лечения больных ХГВ разными препаратами р-ИФН в режиме "3 инъекции в неделю" в течение 24 недель (данные, полученные в 1998-2008 гг)**

Препарат р-ИФН	дозы в неделю	число больных	УБО (%)	УВО (%)
интрон А	9 млн МЕ	47	23 / 48,9%	15 / 31,9%
роферон-А	9 млн МЕ	62	31 / 50,0%	18 / 29,0%
реаферон	9 млн МЕ	62	8 / 36,4%	5 / 22,7%
украферон	9 млн МЕ	38	16 / 42,1%	10 / 26,3%
<b>в с е г о</b>	9 млн МЕ	169	46,2±3,8%	28,4±3,5%
УБО - устойчивый биохимический "ответ"; УВО - устойчивый вирусологический "ответ"				

обобщили материалы, отражающие результаты лечения меньшего числа таких больных. В частности, мы включили в наблюдение лишь тех больных: 1) у которых имелся HBeAg-позитивный вариант ХГВ (т.е. в крови которых выявлялись HBeAg или anti-HBe); 2) которые полностью получили назначенный им курс лечения и оставались под нашим наблюдением не менее одного года и 3) возраст которых колебался в пределах от 25 до 34 лет.

Всех пациентов, которые были включены в данное наблюдение, мы условно разделили на 3 группы. 1-ю группу составили те из них, кто имел 3 и более предикторов курабельности ХГВ: им указанные препараты вводили в режиме "3 инъекции в неделю" - они получали 4 разных препарата р-ИФН в дозе 9 млн МЕ в неделю. 2-ю группу составили те пациенты, которые имели менее 3 предикторов курабельности ХГВ: им 3 разных препарата р-ИФН вводили в режиме "6 инъекций в неделю"- эти пациенты получили р-ИФН в дозе 15-18 млн МЕ в неделю. 3-ю группу сформировали больные, для лечения которых использовали 3 разных препарата ПЭГ-ИФН - эти препараты всем больным вводили в режиме "1 инъекция в неделю" также на протяжении 24 недель.

При проведении анализа у всех больных оценивали лишь финальную эффективность лечения, отражавшую стабильность достигнутого терапевтического эффекта. Таковыми служили 2 показателя.

Первым из них служила частота "устойчивого биохимического ответ" (УБО) на лечение, наличие которого регистрировали по нормализации и сохранению в пределах нормы на протяжении

12 месяцев после завершения лечения активности аланин-амианотрансферазы и уровня билирубина в крови.

Вторым показателем эффективности лечения служила частота регистрации "устойчивого вирусологического ответа" (УВО); последний определяли по отсутствию в крови пациентов вирусной ДНК через 6 месяцев после завершения лечения. Основные результаты этих наблюдений за указанными тремя группами больных ХГВ, получивших антивирусную терапию приведены в таблицах 1, 2 и 3.

Комментируя показатели, представленные в таблице 1, необходимо отметить, что применение всех 4 препаратов р-ИФН обеспечило отчетливый у большинства пациентов терапевтический эффект, проявившийся в развитии УБО, который в среднем был отмечен в 46,2% случаев, а также в развитии УВО, который был зарегистрирован более, чем у четверти больных.

При этом достоверную разницу в показателях эффективности использованных нами препаратов р-ИФН выявить не удалось. В этом контексте можно лишь отметить, что минимальный эффект в отношении как УБО, так и УВО был отмечен в группе больных, которые получили инъекции реаферона. Однако, отличие этого эффекта от максимального эффекта, отмеченного у больных, получивших инъекции роферона-А не носило статистически устойчивого характера.

Данный факт позволил полагать, что выраженность терапевтического эффекта мало зависела от того, какой из препаратов р-ИФН вводился больным.

**Таблица 2. Результаты лечения больных ХГВ разными препаратами р-ИФН в режиме "6 инъекций в неделю" в течение 24 недель (данные, полученные в 1998-2008 гг)**

Препарат р-ИФН	дозы в неделю	число больных	УБО (%)	УВО (%)
интрон А	15 млн МЕ	30	16 / 53,3%	12 / 40,0%
роферон-А	18 млн МЕ	52	31 / 59,6%	24 / 46,2%
украферон	15 млн МЕ	29	14 / 48,3%	10 / 34,5%
<b>в с е г о</b>	15-18 млн	111	55,0±4,7%	41,4±4,7%
УБО - устойчивый биохимический "ответ"; УВО - устойчивый вирусологический "ответ"				

**Таблица 3. Результаты лечения больных ХГВ разными препаратами ПЭГ-ИФН в режиме "1 инъекция в неделю" в течение 24 недель (данные, полученные в 2001-2008 гг)**

Препарат р-ИФН	дозы в неделю	число больных	УБО (%)	УВО (%)
Пегинтрон	150 мкг	39	22 / 56,4%	17 / 43,6%
Пегасис	180 мкг	56	34 / 60,7%	27 / 48,2%
пегаферон	180 мкг	33	18 / 54,5%	13 / 39,4%
<b>в с е г о</b>	<b>170 мкг</b>	<b>128</b>	<b>57,8+4,4%</b>	<b>44,5+4,4%</b>
УБО - устойчивый биохимический "ответ"; УВО - устойчивый вирусологический "ответ"				

Судя по абсолютным величинам цифровых показателей, представленных в таблице 2, увеличение доз вводимых препаратов р-ИФН во всех случаях привело к некоторому повышению величин обоих показателей эффективности противовирусного лечения. Так, к примеру, введение более высокой дозы роферона-А привело к увеличению величины УБО почти на 10%, а величины УВО - на 11%. Вместе с тем, при увеличении дозы препаратов р-ИФН, использованных для лечения больных не привело к статистически устойчивому (при  $p < 0,05$ ) увеличению средних величин как УБО, так и УВО.

Это означало, что выраженность терапевтического эффекта лишь в определенной степени зависела от вводимых доз препаратов р-ИФН.

Наконец, сравнив цифровые показатели, представленные в таблице 3 и в таблице 2, можно убедиться в том, что средняя величина частоты регистрации УБО у больных, получивших лечение повышенными дозами препаратов р-ИФН и аналогичный показатель у больных, которых лечили препаратами ПЭГ-ИФН оказались почти одинаковыми. Лишь средняя величина частоты регистрации УВО у больных, лечившихся препаратами ПЭГ-ИФН оказалась несколько выше таковой у больных, которые получали лечение повышенными дозами препаратов р-ИФН.

Таким образом, из представленных выше данных видно, что для лечения больных ХГВ могут применяться программы монотерапии, проводимой препаратами как р-ИФН, так и ПЭГ-ИФН, причем при использовании повышенных доз препаратов р-ИФН показатели эффективности противовирусного лечения не уступают таковым при использовании с этой же целью препаратов ПЭГ-ИФН. Это означает, что рациональное применение для лечения больных ХГВ препаратов р-ИФН может обеспечить такую же конечную эффективность противовирусной терапии, как и применение препаратов ПЭГ-ИФН.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Нагиева Н.М. Препараты рекомбинантных альфа-интерферонов и опыт их применения в лечении больных вирусным гепатитом В в Азербайджана. // Здоровье, 2011, N.4, с.197-201;
2. Mamedov M., Abasov E. Our experience in application of roferon-A in treatment of chronic hepatitis B patients. / Abstr. book of supplement materials 9-th Int. Sympos.: Viral hepatitis and liver diseases. Roma, 1996, v.1S, p.17;
3. Мамедов М.К., Шапиро Б.Я. Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном. Ташкент: Юлдыз, 1999, 100 с.;
4. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Ганиев М.М. Современные препараты альфа-интерферонов и их применение в клинической медицине. // Азерб. фармацевтический журнал, 2004, N.2, с.36-39.
5. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. М.: Геотар-Медиа, 2007, 368 с.;
6. Ахмедбейли Х.Ф., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Сафарова С.М. Отдаленные результаты изолированного и сочетанного применения тимозина-альфа1 при лечении больных хроническим гепатитом В. // Биомедицина, 2012, N.1, с.46-48.

**SUMMARY**

**Estimation of effectivity of recombinant and pegilated interferons applicated in monotherapy regime for treatment of patients with chronic viral hepatitis B**  
**M.Mamedov, A.Dadasheva, S.Safarova, N.Nagiyeva, K.Akhmedbeili**

*National Center of Oncology, N.Tusi Memorial Clinic, Central Hospital of Oil Workers, Baku*

The authors estimated of final effectivity of antiviral therapy of chronic hepatitis B patients with different recombinant and pegilated interferons. They demonstrated that effectivity of therapy with pegilated interferons was higher than therapy with standard doses of recombinant interferons. But effectivity of therapy with higher doses of recombinant interferon was practically equal of effectivity of therapy with pegilated interferons.

Поступила 18.08.2014

## Серологические маркеры инфицирования вирусом гепатита С среди женщин, больных раком молочной железы, живущих в Азербайджане

С.Э.Рагимзаде, А.А.Рагимов, Т.Н.Мамедова, С.Н.Джавадзаде  
Национальный центр онкологии, г.Баку

Как известно, первые в Азербайджане серологические исследования крови больных раком молочной железы (РМЖ) на наличие антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) были осуществлены еще 20 лет назад [1]. Полученные при этом результаты показали, что частота выявления таких антител среди названных больных, достигавшая 9%, более, чем в 4 раза превышала аналогичный показатель, определенный за тот же период времени среди контрольной группы здоровых взрослых жителей страны [2, 3].

Оценивая эти факты с современных позиций, мы отдавали себе отчет в том, что эпидемиологическая ситуация в отношении особенностей распространения инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС) в мировом масштабе за минувшие два десятилетия усугубилась. Это означало, что ранее определенные масштабы распространения ВГС-инфекции среди находящихся в специализированных стационарах больных РМЖ могли измениться.

На обоснованность такого предположения прямо указывали полученные нами данные о том, что за отмеченный период среди больных РМЖ интенсивность циркуляции вируса гепатита В заметно снизилась [4], а интенсивность циркуляции ВГС среди больных солидными злокачественными опухолями и, в том числе, больных РМЖ изменилась лишь незначительно [5].

Эти соображения побудили нас вновь проанализировать результаты сероэпидемиологического исследования крови достаточно крупной по численности группы больных РМЖ, находившихся в отделениях Национального центра онкологии Минздрава Азербайджанской Республики (НЦО) за последние три года, тем более, что на протяжении этого периода исследование крови на наличие в ней anti-HCV проводилось всем онкологическим больным, госпитализируемым в НЦО.

Мы полагали, что данные, полученные при таком анализе, позволят составить современную эпидемиологическую характеристику ВГС-ин-

фекции среди больных РМЖ, живущих в Азербайджане и находящихся на лечении в НЦО.

Нами были проанализированы результаты исследования сывороток крови 2682 больных РМЖ, отобранных методом простой рандомизации (с помощью таблицы случайных чисел) и 218 больных доброкачественными опухолями молочной железы (ДО). Полученные результаты были сравнены с результатами проведенного в тот же период времени аналогичного обследования сывороток крови 1541 внешне здоровых жителей г.Баку в возрасте 18-60 лет, однократно сдавших кровь в качестве безвозмездных доноров (контрольная группа) [6].

Согласно результатам этого исследования, anti-HCV были выявлены в 217 сыворотках, что составило лишь  $8,1 \pm 0,5\%$  от числа всех исследованных сывороток. Существенно, что аналогичный показатель, определенный в упомянутой выше контрольной группе, сформированной из взрослых здоровых лиц обоего пола составил  $3,9 \pm 0,5\%$ . Ясно, что первый показатель более, чем в 2 раза превосходил последний, а эти показатели статистически устойчиво отличались в интервале  $p < 0,01$  ( $t=5,3$ ). Заметим, что частота выявления anti-HCV среди женщин с ДО, составившая  $3,7 \pm 1,2\%$ , практически не отличалась от таковой в контрольной группе здоровых лиц.

В этом же контексте интересно отметить, что частота выявления anti-HCV в группе больных РМЖ оказалась почти в 2,5 раза ниже, чем частота выявления этих же антител у больных гемобластозами, находившихся в клинике НЦО примерно в тот же период [6].

Изложенные выше результаты позволили прийти к формальному выводу о том, что за минувшие 20 лет частота выявления anti-HCV среди больных РМЖ, находившихся в клинике НЦО, практически не изменилась - прежде она достигала 9%, а в настоящее время составила 8,1%.

Вместе с тем, учитывая, что 20 лет назад этот показатель у больных РМЖ превышал аналогичный показатель в контрольной группе здоровых

**Таблица. Частота выявления anti-HCV у больных различными клиническими стадиями рака молочной железы**

Диагноз и стадия	Число обследованных больных	Число серопозитивных больных
РМЖ I	440 / 16,4%	20 / 4,5%
РМЖ II	1054 / 39,3%	64 / 6,1%
РМЖ III	743 / 27,7%	80 / 10,8%
РМЖ IV	445 / 16,6%	53 / 11,9%
всего	2682 / 100%	217 / 8,1%

лиц в 4 раза, а ныне он превосходит указанный показатель лишь в 2 раза, можно полагать, что интенсивность циркуляции ВГС среди обследованного нами контингента онкологических больных снизилась лишь незначительно. Это означало, что данная группа пациентов по-прежнему должна рассматриваться как одна из групп с высоким риском парентерального инфицирования ВГС [7].

По мере выявления сыворотки крови больных РМЖ, в которых были выявлены anti-HCV, сохранялись при низкой температуре, консервировались и в ряде опытов были повторно исследованы на наличие в них специфических антител, относящихся к классу иммуноглобулина М (IgM-anti-HCV). Результаты этого исследования показали, что указанные антитела выявились в 20 (9,2%) сыворотках больных РМЖ, что более, чем в 2 раза превышало частоту выявления этих же антител в контрольной группе.

Этот факт мы расценили как указание на то, что среди больных РМЖ ВГС-инфекция в репродуктивной форме протекала примерно в два раза чаще, чем у лиц из контрольной группы.

И, наконец, приняв во внимание тот факт, что в проведенном в середине 90-х гг прошлого века сероэпидемиологическом наблюдении была показана прямая зависимость частоты выявления anti-HCV от клинической стадии РМЖ [3], анализируя результаты настоящего исследования, мы также сопоставили средние величины данного показателя у больных РМЖ разных клинических стадий и представили его в таблице.

Как следует из характера изменения частоты выявления антител по мере увеличения клинической стадии РМЖ, с увеличением степени распространенности заболевания частота выявления этих антител ощутимо возрастала и достигала своего максимума у больных РМЖ IV клинической стадии.

Для объективной документации этой тенденции мы вычислили среднюю частоту выявления этих антител в общей группе больных РМЖ I-II

стадиями, оказавшуюся равной  $5,6 \pm 0,6\%$ , и среднюю частоту выявления этих же антител в общей группе больных РМЖ III-IV стадий, составлявшую  $11,2 \pm 0,9\%$ . Сравнив эти величины, мы установили, что последняя превышала первую в 2 раза, а имевшееся между ними различие оставалось статистически устойчивым в интервале  $p < 0,01$  ( $t=5,2$ ). Последнее позволяло полагать, что отмеченная закономерность носила объективный характер.

Таким образом, на основе приведенных выше данных, мы вновь убедились в том, что находящиеся в онкологическом стационаре больные РМЖ, как и 20 лет назад, характеризовались достаточно высокой степенью инфицированности ВГС.

И хотя интенсивность циркуляции ВГС среди больных РМЖ по сравнению, например, с больными гемобластозами, происходила менее интенсивно, мы полагали, что больные РМЖ, как группа риска, имеет достаточно важное эпидемиологическое значение в силу, как минимум, значительной численности данного контингента больных. Последнее демонстрирует и важное клиническое значение этих пациентов в качестве особого контингента онкологических больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Саилов М.Д., Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Рагимова С.Э. Антитела вирусу гепатита С у больных раком молочной железы. / Онкология и смежные науки на современ. этапе. Баку, 1993, с.9;
2. Mamedov M., Sailov M., Gudratov N., Akhmedova I. Viral hepatitis type B and type C serological markers among patients with acute viral hepatitis and malignant tumours in Azerbaijan Republic. / The hepatitis C virus and its infection: Sympos. of Fed. Europ. Microbiol. Soc. Istanbul, 1993, p.59;
3. Алиев Д.А., Рагимова С.Э., Мамедов М.К. Рак молочной железы и инфекция, обусловленная вирусом гепатита С. / Мат-лы 1-го съезда онкологов и радиологов стран СНГ. М., 1996, с.27;
4. Мамедов М.К., Рагимов А.А., Мамедова Т.Н. и др. Тенденция к снижению интенсивности циркуляции вируса гепатита В среди онкологических больных и здоровых жителей Азербайджана. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2014, N.3, с.39-42;
5. Михайлов М.И., Мамедов М.К., Рагимов А.А. Современные эпидемиологическая, вирусологическая и патогенетическая

характеристики гепатитов В и С, выявленных у больных солидными злокачественными опухолями, живущих в Азербайджане. // Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2012, N.2, с.74-78;

6. Мамедов М.К., Рагимов А.А., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э. Распространение и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у больных гемобластозами, находившихся в онкогематологических клиниках Азербайджана. // Сибирский онкологический Ж., 2012, N.6, с.66-69;

7. Мамедов М.К., Рагимов А.А., Зейналов Р.С. и др. Больные солидными злокачественными опухолями, как одна из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Современные достижения азербайдж. медицины, 2011, N.4, с.43-46

## **SUMMARY**

### **Serological markers of hepatitis C infection among women with breast cancer living in Azerbaijan**

**S.Rahimzadeh, A.Rahimov, T.Mamedova, S.Javadzadeh**

*National Center of Oncology, Baku*

The authors carried out serological testing of blood serums of about two thousands breast cancer patients and have demonstrated that detection frequency of antibodies to hepatitis C virus among above mentioned patients was 2 times higher among healthy persons living in Azerbaijan.

Поступила 22.08.2014

---

## Оценка роли метеорологических условий как фактора риска смертности вследствие цереброваскулярных болезней

З.М.Садыхова, А.К.Мамедбейли, Р.Р.Алиев, А.И.Гулиева

Азербайджанский Государственный институт усовершенствования врачей имени А.Алиева, г.Баку

Метеорологические факторы риска преждевременной смертности давно привлекали внимание учёных. Рост случаев смертности отмечены после сильных, аномальных метеорологических катастроф [1, 2]. В ряде работ подтверждается, что колебание температуры воздуха даже в пределах обычных месячных норм ассоциируется изменением вероятности смертности вследствие отдельных групп заболеваний [3, 4, 1, 2]. Отмечается, что ежегодные климатические изменения повышают риск смертности до 10% среди пожилых людей. Климатическое условие Азербайджана в основном благоприятное для жизни и производственной деятельности людей. В Азербайджане имеется 8 климатических типов из 11 существующих в мире. Поэтому высока вероятность влияния климатических условий в регионах страны на риск смертности населения, что побудило нас оценить эту вероятность на примере Губинского района, где обеспечен постоянный мониторинг, основных показателей метеоусловий.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Исследования проводились по материалам национального гидрометеорологического департамента Министерства экологии и природных ресурсов Азербайджанской Республики и управления информатики и статистики Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики за 2012 год. Учётными единицами наблюдения явились: среднесуточная температура воздуха и продолжительность солнечного сияния, а также ежедневные случаи смерти от всех причин вследствие цереброваскулярных болезней (ЦВБ). Материал обрабатывался при помощи компьютерной программы Excel. Была получена характеристика описательной статистики для всех учётных единиц наблюдения.

Для выявления роли метеорологических условий формирование риска смертности дни календарного года были распределены на три группы: дни, когда среднесуточная температура воздуха и продолжительность солнечного сияния была на уровне ниже 25, в пределах 25-75 и выше 75-й перцентили этих показателей. Нижний квартиль среднесуточной температуры рассматривался как холодный период, а верхний квартиль - как тёплый период года. Достовер-

ность различия среднесуточных случаев смерти в холодном и тёплом периоде года оценивалась как по параметрам описательной статистики, так и двухвыборочном *F* тестом для дисперсии, *t* тестом с разными дисперсиями [5]. Для выявления роли продолжительности солнечного сияния в формировании повышенного риска смертности анализ проводился строго по выше указанным методом путей сравнения данных по крайним (<25 и >75 перцентилей) перцентиллям.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Данные описательной статистики среднесуточной температуры воздуха, среднемесячной продолжительности солнечного сияния, среднесуточной численности случаев смерти представлены в таблице 1. среднесуточная температура воздуха в Губинском районе в 2012 году колебалась в интервале 0-24,2°C. Среднесуточная температура воздуха по 2012 году составляла 12,3±32,73°C. Среднесуточная температура ниже 25 перцентили и выше 75 перцентили соответственно составляло 0-2,1 и 19,43-24,2°C.

Среднемесячная продолжительность солнечного сияния колебалась в интервале 84-264 часов (в среднем составляла 168,83±19,11 часов). Пределами нижнего (25 центиль) и верхнего (75 центиль) квартиля соответственно составляли 84-110,75 и 227,25-264 часов. При отмеченных метеорологических условиях Губинского района в среднем регистрировались 2,38±0,20 случаев смерти (в том числе 0,53±0,05 случаев следствии ЦВБ) в сутки. В среднем каждый 10-й случай смерти в районе были связаны с ЦВБ.

Доверительный интервал (95%-ДИ) составлял: 6,87-17,79°C для среднесуточной температуры воздуха, 130,61-207,05 часов для среднемесячной продолжительности солнечного сияния, 19,8-27,8 для среднесуточных случаев смерти, 0,43-0,63 для среднесуточных случаев смерти в следствии ЦВБ. Границы нижних (соответственно: 2,1°C; 110,75 часов в месяц, 2,05 все случаи смерти, 0,45 случаи смерти от ЦВБ в сутки) и верхних (соответственно: 19,48°C; 227,25 часов в месяц; 2,78 все случаи смерти и 0,61 случаи

**Таблица 1. Описательная статистика температуры воздуха, продолжительности солнечного сияния, смертных случаев в Губинском районе**

Показатели	Температура	Продолжительность солнечного сияния	Случаи смерти от всех причин	Случаи смерти от ЦВБ
Среднее	12,33	168,83	2,38	0,53
Стандартная ошибка	2,73	19,11	0,20	0,05
Медиана	15,15	172	2,55	0,56
Стандартное отношение	9,46	66,21	0,69	0,17
Дисперсия	89,62	4383,78	0,48	0,03
Эксцесс	-1,75	-1,66	1,16	2,86
Асимметрия	-0,22	-0,02	-0,96	-0,94
Интервал	24,2	180	2,5	0,73
Минимум	0	84	0,8	0,1
Максимум	24,2	-264	3,3	0,83
25-й центил	2,1	110,75	2,05	0,45
75-й центил	19,43	227,25	2,78	0,61
Уровень надежности	6,01	42,06	0,44	0,11

смерти от ЦВБ в сутки) квартилов друг от друга существенно отличались и были использованы для формирования групп сравнения, которые позволяют проследить роль метеорологических факторов риска. Описательная статистика среднесуточных случаев смерти по дням и месяцам когда температура воздуха и продолжительность солнечного сияния ниже 25-й (нижний квартиль) и выше 75-й (верхний квартиль) процентиля приведена в таблице 2. При среднесуточной температуре воздуха ниже 2,1°C и выше 19,43°C среднесуточные случаи смерти в Губинском районе друг от друга достоверно не отличаются. Справедливость нулевой гипотезы подтверждается двух выборочным F тестом для дисперсии (F=8,68 при критическом его значении = 19,2) и двух выборочным t тестом с разными дисперсиями (t=2,01 при критическом его значении = 2,57). Сходное заключение прослеживается при сравнении среднесуточных случаев смерти когда продолжительность солнечного сияния в течении месяца ниже 110,75, выше 227,25 часов (таблица 2).

Доверительный интервал (95% ДИ) среднесуточных случаев смерти составлял 1,68-3,52 при среднесуточной температуре воздуха ниже 2,1°C, 1,84-3,06 при среднесуточной температуре воздуха выше 19,43°C. Очевидно, что ДИ среднесуточных случаев смерти при температуре воздуха выше 19,43°C находится в пределах ДИ случаев смерти при температуре ниже 2,1°C. Это убедительно подтверждает справедливость нулевой гипотезы (P>0,05).

ДИ (95%) среднесуточных случаев смерти по месяцам, когда среднесуточная продолжитель-

ность солнечного сияния была выше 227,25 часов (2,16-2,90) был также в пределах ДИ среднесуточных случаев смерти по месяцам, когда среднесуточная продолжительность солнечного сияния была ниже 110,75 часов (1,84-3,06).

Следовательно, связь температуры воздуха и продолжительности солнечного сияния с риском смертности населения в условиях Губинского района не выявляется.

По суткам когда среднесуточная температура воздуха ниже 2,1°C и выше 19,43°C в течении суток в среднем случаи смерти от ЦВБ соответственно составляли 0,50±0,02 и 0,67±0,07. Различия между этими величинами статистически не значимы, что подтверждается двух выборочным F тестом для дисперсии (F=0,17 при критическом значении 0,14) и двух выборочным t тестом с разными дисперсиями (t=2,09 при критическом значении 2,91). ДИ (95%) случаев смерти при температуре воздуха выше 19,43°C (0,34-1,0) охватывает ДИ при температуре ниже 2,1°C (0,43-0,57), что свидетельствует о справедливости нулевой гипотезы. Среднесуточные случаи смерти от ЦВБ по месяцам, когда продолжительность солнечного сияния была меньше 110,75 часов (0,5±0,02) и больше 227,25 часов (0,68±0,05) друг от друга существенно отличались. Достоверность различия подтверждается двух выборочным F тестом для дисперсии (F=0,25 при критическом его значении 0,15) и двух выборочным t тестом с разными дисперсиями (t=2,92 при критическом значении 2,13). ДИ (95%) составлял 0,43-0,57 (продолжительность солнечного сияния ниже 25-й процентиля), 0,51-0,85 (продолжительность солнечного сияния больше 227,25 часов).

**Таблица 2. Описательная статистика случаев смерти в разных метеорологических условиях**

Показатели	Все случаи смерти				Смерть от ЦВБ			
	Температура		Продолжительность солнечного сияния		Температура		Продолжительность солнечного сияния	
	<25 процен тил	>75 процен тил	<25 процент ил	>75 процент ил	<25 процен тил	>75 процен тил	<25 процент ил	>75 процент ил
Среднее	2,60	2,46	2,6	2,53	0,50	0,67	0,5	0,68
Стандартная ошибка	0,33	0,14	0,33	0,11	0,02	0,67	0,02	0,05
Медиана	3	2,5	3	2,6	0,48	0,61	0,48	0,66
Стандартное отклонение	0,74	0,25	0,74	0,23	0,05	0,13	0,05	0,11
Дисперсия	0,55	0,06	0,55	0,05	0,003	0,01	0,003	0,01
Экссесс	-2,94	-	-2,94	0,43	-2,76	-	-2,76	-0,26
Асимметрия	-0,55	-0,58	-0,55	-1,19	0,48	1,63	0,48	0,96
Минимум	1,7	2,2	1,7	2,2	0,45	0,58	0,45	0,58
Максимум	3,3	2,7	3,3	2,7	0,57	0,83	0,57	0,83
Уровень надежности	0,92	0,62	0,92	0,37	0,07	0,33	0,07	0,17
Двух выборочный F тест для дисперсии	F=8,68 Fкрит=19,2		F=9,85 Fкрит=9,11		F=0,17 Fкрит=0,14		F=0,25 Fкрит=0,15	
Двух выборочный t тест с разными дисперсиями	t=2,01 tkрит=2,57		t=0,21 tkрит=2,01		t=2,09 tkрит=2,91		t=0,25 tkрит=2,13	

Нижняя граница ДИ случаев смерти при продолжительности солнечного сияния ниже 25-й проценти выходит за пределы ДИ при продолжительности солнечного сияния больше 75-й проценти. Таким образом, подтверждается связь риска смертности от ЦВБ с продолжительностью солнечного сияния.

Обсуждение полученных результатов. Климатические факторы при экстремальных уровнях являются повышенным риском для ухудшения состояния здоровья и это доказано в работах многих ученых [3, 4, 1, 2]. Обычные циклические изменения метеорологических условий в соответствии с сезонами года также по данным ряда авторов [2] влияют на вероятность заболеваемости и смертности. Роль этих процессов в формировании риска заболеваемости и смертности обычно выявляются путем сравнения показателей здоровья противоположным периодам (дням и месяцам) года с резко выраженными климатическими условиями. В Губинском районе 25-й и 75-й центили среднесуточной температуры (2,1 и 19,43°C) и среднемесячной продолжительности солнечного сияния (110,75 и 227,25 часов) друг от друга существенно отличаются. Поэтому по периодам года соответствующими условиями прослеживаются тенденции изменения риска смертности в следствии ЦВБ. Связь температуры воздуха и продолжительности солнечного сияния с риском смертности в следствии ЦВБ не является линейной. Как низкая температура и короткая продолжительность солнечного сияния, так вы-

сокая температура и длинная продолжительность солнечного сияния ассоциируется с повышенным риском смертности. Сходное заключение вытекает из работы ряда авторов [1, 2]. По нашим данным связь температуры воздуха и продолжительности солнечного сияния с риском смертности в следствии ЦВБ лучше всего описывается, поминальным уравнением регрессии. При этом уравнение описывающий связь риска смертности с продолжительностью солнечного сияния относительно хорошо аппроксимируется ( $R^2=0,3358$ ) по сравнению с уравнением, описывающий роль температуры воздуха ( $R^2=0,1622$ ).

**ВЫВОДЫ:**

1. В условиях Губинского района, где 25-й и 75-й проценти и среднесуточной температуры и средне месячной продолжительности солнечного сияния составляют соответственно 2,1 и 19,43°C и 110,75 и 227,25 часов, выявляется существенная связь этих факторов с риском смертности в следствии ЦВБ.

2. Связь риска смертности в следствии ЦВБ с температурой воздуха и продолжительностью солнечного сияния относительно хорошо описывается полиномиальным уравнением:  $y=0,0009x^2 - 0,0144x+0,5018$ ;  $R^2=0,1622$  для температуры воздуха;  $y=2E - 0,5x^2 - 0,0071x+0,9335$ ;  $R^2=0,3358$  для продолжительности солнечного сияния.

3. При среднесуточной температуре ниже 2,1°C и выше 19,43°C, средне месячной продолжительности солнечного сияния меньше 100 и более 227 часов служба скорой и неотложной по-

мощи должна быть более оперативной при вызовах по поводу артериальной гипертензии.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Ревич Б.А., Малиев В.В. Изменение климата и здоровье населения России. Анализ ситуации и прогноза оценки. М. ЛЕ-НАНД. 2011. 208 с.
2. Kysely J., Lucie P. and Bohumir K. Excess cardiovascular mortality associated with cold spells in the Czech Republic // BMC Public Health. 2009. №10. p.9-19.
3. Варакина Ж.Л., Юрасова Е.Д., Ревич Б.А. и др. Влияние температуры воздуха на смертность населения Архангельска в 1999-2008 гг. // Экология человека. 2011. №6. с.28-36.
4. Измеров Н.Ф., Ревич Б.А., Коренберг Э.И. Оценка влияния климата на здоровье населения - новая задача профилактической медицины // Вестник РАМП. 2005. №11 с.33-37.
5. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. М. 1999. 459 с.

#### **SUMMARY**

##### **Assessment of meteorological conditions role as a risk factor of mortality from cerebrovascular diseases**

**Z.Sadikhova, A.Mamedbeyli, R.Aliyev, A.Guliyeva**

*A.Aliyev's Azerbaijan State Institute of Physicians Improvement, Baku*

Research objective was communication studying between mortality risk connected with cerebrovascular diseases with meteorological conditions. Official results of meteorological and demographic observation were used in research. Days of calendar year (2012) according to average daily temperature, and month according to average monthly sunshine were divided on centiles, on low (25th) and high (75th) quartiles risks of mortality were compared. It was established that when the average duration of sunshine is more than 227,25 hours and less than 110,75 hours, the risk of mortality from the cerebrovascular diseases statistically authentically changes. By means of air temperature [ $y=0,0009x^2 - 0,0144x+0,5018$ ;  $R^2=0,1622$ ] and duration of sunshine [ $y=2E - 0,5x^2 - 0,0071x+0,9335$ ;  $R^2=0,3358$ ] the polynomial equation reflecting communication between probability of death from the of cerebrovascular diseases was received.

Поступила 11.09.2014

---

## Является ли старость болезнью?

Н.М.Камилова, Н.Э.Садых-заде

Азербайджанский медицинский университет, Институт физиологии им. А.И.Караева, г.Баку

Является ли старость болезнью? Как эксперты, так и научно-популярные комментаторы много дискутируют и дают противоречивые заключения по этому вопросу, но, в конечном счете, это не более чем вопрос семантики. Старение является безусловным злом для человека и человечества, оно неизбежно приводит к истощению и смерти и потому, этот процесс должен стать потенциальной мишенью для медицинских вмешательств и противодействия [1].

До настоящего времени обсуждается вопрос, можно ли разделить нормальное, или физиологическое старение (без болезней) и патологическое старение, непосредственно связанное с такими заболеваниями как рак, болезни сердца и сосудов, остеопороз, остеоартрит, сахарный диабет, болезни Альцгеймера, Паркинсона и др. Этой проблемой уже около 50 лет занимается Балтиморский проект по старению (Baltimore Longitudinal Study on Aging, BCLA) Национального института старения США, в рамках которого ведутся наблюдения за группами здоровых людей на протяжении их жизни. Благодаря работе BCLA выяснилось, что большинство измеряемых показателей меняется с возрастом постепенно, тогда как скачкообразные изменения скорее характерны для ассоциированной с возрастом патологии. Весьма важно отличать непатологические возрастные изменения (например, поседение волос) от способствующих развитию одного или нескольких патологических процессов и вызывающих или указывающих на заболевание (например, образование бляшек в мозге как фактор риска болезни Альцгеймера). Такое разграничение необходимо для выбора профилактических мер против преждевременного старения и возрастной патологии [2].

Современные биологические теории старения в организме человека подразделяются на две основные категории: теории программированного старения и теории старения в результате повреждения и ошибок [3].

На фоне существующих более 300 теорий и гипотез старения, наибольшую популярность сегодня приобретает сформулированная в пятиде-

сятые годы и затем усовершенствованная в семидесятые Harman свободно-радикальная теория [4, 5]. Согласно этой теории продолжительность жизни определяется уровнем свободных радикалов в митохондриях. С возрастом появляется дисбаланс между уровнем свободных радикалов и антиоксидантной защитой организма [6, 7]. Она объясняет не только механизм старения, но и широкий круг связанных с ним патологических процессов (сердечно-сосудистых заболеваний, рака, дисфункций мозга и др.). В пользу свободно-радикальной теории говорят многочисленные исследования в этой области: остеопороз, глаукома, катаракта и облысение [8], рак [9], болезни сердца [10], различные вирусные, инфекционные и эндокринные заболевания [11] - все они связаны с повреждениями, вызванными активными формами кислорода [12]. И исследователи разрабатывают различные методы нейтрализации результатов воздействия свободных радикалов на организм: от генетической терапии заболеваний [13] до более простых, но эффективных путей для улучшения общей метаболической активности и борьбы с повреждениями, ими наносимыми [14, 15, 16].

Предполагается, что ограничение калорийности продлевает жизнь и уменьшает возрастные патологии путем уменьшения уровня повреждения ДНК и мутаций, которые накапливаются с возрастом. Исследования в этом направлении указывают на то, ограничение калорийности повышает репарацию ДНК [17] и позволило увеличить срок жизни мышей больных раком печени на шесть месяцев. "Ограничение калорий аддитивно действует на экспрессию генов, связанных с долговечностью" - считают S.Spindler с коллегами [18, 19]. Исследование, проведенное братьями Willcox подтверждает выше сказанное: изучив супердолгожителей (людей, проживших 110 лет и более) на острове Окинава они констатировали, что долгожители испытывали нехватку калорийной диеты в молодости и имели низкий относительный вес в течение всей жизни, что привело к тому, что эти люди даже в таком исключительном возрасте практически не имеют болез-

ней сердца, рака и диабета [20]. "Ограничение калорийности питания является единственным известным вмешательством, которое надежно увеличивает среднюю и максимальную продолжительность жизни раз-нообразных организмов, включая млекопитающих"- заявляет J.Keller, основываясь на результатах исследований своей группы [21].

Скорость старения - это генетически детерминируемый признак, который является результатом отбора на продолжительность жизни. Различные факторы ограничивают эволюцию в сторону увеличения продолжительности жизни, однако они плохо изучены [22]. Поиск генов, регулирующих продолжительность жизни является определяющим для многих исследователей. Работы, проводимые в лаборатории L.Partridge, которая является одним из самых крупных специалистов в мире по генетике старения показали, что изменение нескольких видов генов у мух дрозофил, круглых червей и мышей может способствовать значительному увеличению продолжительности их жизни, замедляя развитие многих заболеваний, связанных со старением [23]. Эти данные подтверждают исследования R.J.Smookler-Reis - мутанты нематоды созданные у него и лаборатории живут в 10 раз дольше контрольной группы червей [24] и проф. V.Longo, который со своими коллегами продлил жизнь дрожжей тоже в 10 раз! [25].

Но, конечно, одним из самых перспективных подходов в этом направлении является изучение долгожителей, которым удалось избежать рака и болезней сердца. С.Franceschi и его научные коллеги исследовали, почему некоторым людям удается дожить до ста лет и при этом не заболеть раком. Ученые предполагают, что существуют особые генетические варианты супрессора рака p53, которые приводят к долголетию, защищая людей от рака [26].

" Процесс старения - генетически регулируемый процесс, в котором максимальная продолжительность жизни предопределена" - считают М.Карови с коллегами. Так как начало развития многих хронических заболеваний, злокачественных новообразований и болезней мозга совпадает с завершением репродуктивного периода, старение можно определить, как защитный механизм, который обеспечивает сохранение и благополучие вида через модификацию, передачу и улучшение генетического аппарата [27].

И все же... В.Carnes с группой ученых применив математическое моделирование при изучении феномена долголетия пришли к выводу: -

предела для увеличения продолжительности жизни не существует!

## ЛИТЕРАТУРА

- Обри ди Грей: "Научные основы качественного долголетия и антистарения" 2011 с.3
- Анисимов В.Н.: "Горячие точки современной геронтологии." Природа 2007 №2 с.52-61
- Jin Kunlin: "Modern biological theories of aging" Aging Dis. 2010, 11, p72-74
- Harman D.: Aging - a theory based in free radical and radiation chemistry" J.Gerontol. 1957, 2, p.298-300
- Harman D." The biologic clock: the mitochondria" J.Am.Geriatr.Soc. 1972, 20, p.145-147
- Passons J.F., Miwa S., von Zglinicki T. " Measuring reactive oxygen species in senescent cells" Methods Mol. Biol., 2013. 965, p. 253-263
- Ntlson G., von Zglinicki T" Monitoring DNA during cell senescence" Methods Mol. Biol. 2013, 965, p.197-213
- Скулачев В.П.: "Что такое фенотип и как с ним бороться" Биохимия 2012, 77, с.827-846
- Hua Liu, Talalay P. "Relevans of anti-inflammatory and antioxidant activities of exemestane and synergism with sulphorafane for disease prevention" Proc. Natl. Acad. Sci. 2013, 110, p.19065-70
- Mortensen S., Rosenfeldt F., Kumar A., Doliner P. et al. "The effect of chronic coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: Results from Q-SUMBIO; a randomized double-blind trial" JACC Heart Fail 2014, 6, p.641-9
- Vitale G., Salvioli S., Franceschi C. "Oxydative stress and the ageing endocrine system" Nat. Rev. Endocrinol. 2013, 9, p 228-40
- Nelson G., Jurk D., von Zglinicki et al. "A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescens". Aging Cell 2012, 11, p.345-9
- Huang Z., King M. "An immobilized nanoparticle-based platform for efficient gene knockdown of targeted cells in the circulation" Gene therapy 2009, 16, p.1271-82
- Bruce Ames "Prevention of mutation, cancer and other age-associated diseases by optimizing micronutrient intake." J. Nucleic Acids 2010, 22, p.210-212
- Funcel T. "Signal transduction by mitochondrial oxidants". J. Biol. Chem. 2012, 287, p.4434-40
- Franceschi C., Campisi J. "Chronic inflammation ( inflammaging ) find its potential contribution to age-associated diseases." J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci, 2014, 69, p.304-309
- Richardson A., Schadt E. "The role of macromolecular damage in aging and agt-related disease". J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2014, 69, p.528-32
- Spindler S. "Caloric restriction-from soup to nuts" Ageing Res. Rev. 2010, 9, p.324-53
- Spindler S. "Rapid and reversible induction of the longevity, anti-cancer and genomic effects of caloric restriction". Mech. Ageing Dev. 2005, 126, p. 960-64
- Wilcox B., Wilcox C., Suzuki M. "The Okinawa diet plan." 2005, p-s432
- Morrison C., Pistel P., Ying Liu, Keller J. et al. "High fat diet increases hippocampal oxidative stress and cognitive impairment in aged mice: implications for decreased Nrf 2 signaling". J. Neurochem. 2010, 114. p.1581-89
- Ricklefs R. "Insights from comparative analyses of aging in birds and mammals". Aging Cell 2010, 9, p.273-84
- Alic N., Andrews T., Bolukbasi E., Partridge L. "Interplay of dFOXO and two ETS-family transcription factors determines lifespan in drosophila melanogaster". PLOS. Genet., 2014, 10, p.461- 69
- Ayyadevara S., Alla R., Thaden J., Shmookler-Reis R. "Remarkable longevity and stress resistance of nematode P13K-null

mutants." *Aging Cell* 2008, 7, p.13-22

25. Longo V., Fontana L. "Calorie Restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms." *Trends Pharmacol. Sci.* 2010, 31, p.89-98

26. Ostojic S., Peresa N., Kapovic M. "A current genetic and epigenetic view on human aging mechanisms." *Coll. Antropol.* 2009, 33, p.687-699

27. Cames D., Holden L., Olshansky S., Witten M., Siegel J. "Mortality partitions and their reveals on senescence." 2006, 7, 183-98.

## SUMMARY

### **Is the senility disease?**

**N.Kamilova, N.Sadikh-zadeh**

*Azerbaijan Medical University, A.Karayev's  
Institute of Physiology, Baku*

In the article authors discuss the modern views to senility and it's place in the human pathology.

Поступила 17.09.2014

---

# ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

## К 30-ТИ ЛЕТИЮ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ С АНТРЕТРОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

### Антиретровирусная терапия: успехи, проблемы и перспективы

Э.Э.Иманова

Республиканский центр по борьбе со СПИДом, г.Баку

Антиретровирусная терапия - одно из из величайших достижений в истории медицины. Очень немногие отрасли менялись столь быстро и столь часто. Каждый, кто имел отношение к антиретровирусной терапии в последние годы, на себе испытывал свои взлеты и падения.

Для того, чтобы проследить развитие антиретровирусной терапии, необходимо совершить исторический экскурс.

Практически сразу после идентификации ВИЧ группа ученых из Национального института здоровья (НИЗ) в г. Бетезде (США) совместно с биохимиками Нью-Йоркского Исследовательского регионального центра английского фармацевтического концерна "Wellcome" начала интенсивный поиск противовирусного препарата, способного подавлять репродукцию ВИЧ. Менее, чем за год фармакологическому скринингу на наличие такой способности были подвергнуты практически все известные тогда противовирусные препараты, и в первую очередь, проявившие активность в отношении других РНК-содержащих вирусов, а также десятки других веществ и препаратов, в том числе - рибавирин, сурамин, фоскарнет, циклоспорин А и др.

В процессе этих изысканий внимание привлек модифицированный аналог тимидина (3'-азидо-3'-дезокситимидин), полученный Джеромом Горовицем в Мичиганском раковом центре из гомогената молоков лосося и сельди еще в 1964 году. Тогда это вещество испытывалось в качестве противоопухолевого препарата в Национальном институте рака в Бетезде (США), но было признано бесперспективным для клинического применения. Лишь в 1974 году американцы У. Остертаг и его коллеги выявили у него способность подавлять репродукцию мышиных ретровирусов

типа С и назвали его азидотимидином (AZT).

Уже к концу 1984 года было установлено, что AZT останавливает репродукцию различных штаммов ВИЧ *in vitro* (в культуре Т-лимфоцитов). Молекула AZT, будучи структурным аналогом тимидина, встраивается вместо него в цепочку ДНК вируса и путем "антиметаболитного" ингибирования активности обратной транскриптазы вызывает торможение элонгации цепи ДНК-копии генома ВИЧ.

В самом начале 1985 года руководство НИЗ, получив согласие правительства США, решило дальнейшее изучение AZT проводить на базе Научного центра фирмы Wellcome в Нью-Йорке, обладавшего большими возможностями для фармацевтических исследований.

Здесь в рекордно короткие сроки были проведены надлежащие предклинические исследования, и уже в 1985 года начаты клинические испытания, осуществленные на базе 12 медицинских центров США и завершившиеся в сентябре 1986 года.

Проведенные почти на 300 пациентах исследования показали, что пероральный прием AZT хорошо переносился пациентами, вызывая лишь умеренно выраженное и дозозависимое токсическое действие (в форме развития анемии и нейтропении), что не препятствовало клиническому применению AZT. В то же время, он обеспечивал не только быструю стабилизацию иммунологических показателей и улучшение клинического течения заболевания, но и многократное снижение показателя смертности больных по сравнению с контрольной группой. Проникая через гематоэнцефалический барьер, он проявил эффективность и у больных с энцефалопатией и прогрессирующей деменцией.

В марте 1987 года Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) официально разрешило клиническое применение AZT, а фирма Wellcome приступила к его промышленному производству в форме препарата для перорального применения под названием "Ретровир". К концу 1987 года AZT был зарегистрирован уже в 35 странах и использован для лечения более, чем 5 тысяч пациентов.

Особо отметим, что появление нового препарата, пригодного для лечения больных ВИЧ-инфекцией, имело важное психологическое значение: оно показало возможность лечения этого тяжелого заболевания.

Международное научное сообщество высоко оценило эту разработку - среди лауреатов Нобелевской премии по физиологии и медицине 1988 года, присужденной с формулировкой "за открытие важных принципов лекарственной терапии" были Гертруда Элион и Джордж Хичингс - биохимики из научного центра фирмы "Wellcome", которые были удостоены этой престижной награды за изучение нескольких противовирусных лекарственных препаратов, в числе которых был номинирован и AZT.

AZT, сегодня более известный под генерическим названием "зидовудин", почти 3 года оставался единственным препаратом, используемым для лечения больных ВИЧ-инфекцией. Вера в него была велика, однако результаты его применения не впечатляли. Других серьезных возможностей лечения ВИЧ-инфекции тогда не было, и споры нескольких последующих лет сводились к обсуждению эффективности и режима его приема. В частности, очень долго специалисты не могли договориться, стоит ли ВИЧ-положительным просыпаться ночью, чтобы принять шестую дозу зидовудина.

Многие люди с ВИЧ, которым вирус передался в начале или середине 1980-х годов, начали умирать. Открывались хосписы, появлялись новые группы поддержки и ухода за тяжелобольными. СПИД и связанная с ним высокая смертность стали привычны. В то же время очевидных успехов достигла борьба с оппортунистическими инфекциями: триметоприм/сульфаметоксазол, пентамидин, ганцикловир, фоскарнет и флуконазол продлили, пусть и ненадолго, многие жизни. Некоторые врачи начали всерьез уповать на "всеобъемлющую профилактику". Но в целом вокруг ВИЧ-положительных царил безнадежность. Мрачной и подавленной была атмосфера IX Всемирной конференции по СПИДу в Берлине, прошедшей в июне 1993 года. С 1989 по 1993 годы

резко выросло как количество новых случаев ВИЧ-инфекции, так и смертность от СПИДа.

В эти годы в практику последовательно были внедрены целый ряд других препаратов. Первыми из них стали структурные аналоги AZT (нуклеозиды с измененной структурой) - они появились в начале 90-х гг: в январе 1991 года FDA разрешила применение диданозина, а в июле - зальцитабина. Внедряясь вместо обычных нуклеозидов в цепочку вновь синтезируемой ДНК-копии генома ВИЧ, они блокировали активный центр обратной транскриптазы и подавляли репродукцию ВИЧ. Они вместе с AZT были объединены в группу препаратов, названных "нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы". В 1993 году в США и Канаде в качестве альтернативы зидовудину был разрешен ламивудин.

В середине 90-х гг появились препараты другой группы - "ингибиторы вирусных протеаз". Осенью 1995 г. между тремя фармацевтическими компаниями (Abbott, Roche и MSD) разразилась жесточайшая борьба. В стремлении вывести на рынок первый ингибитор протеазы каждая из них проводила интенсивные клинические испытания своего препарата - ритонавира, саквинавира и индинавира соответственно. Исследователи неделями не покидали клинические базы, ночами обрабатывая данные наблюдений и тысяч анкет. В результате такой напряженной работы с декабря 1995 по март 1996 года для лечения ВИЧ-инфекции были одобрены все три препарата: первым - саквинавир, затем ритонавир и, наконец, индинавир. Специфически связываясь с протеазами и блокируя их активные центры, они тормозят процессинг вирусного белка-предшественника и, тем самым, нарушают образование структурных белков ВИЧ и подавляют процесс построения вирусного капсида и сборки новых вирусных частиц.

Многие врачи не знали, что именно происходило в эти месяцы. СПИД не исчез. Люди с ВИЧ все так же умирали: лишь немногие из них участвовали в испытаниях ингибиторов протеазы, а тех, кто получал действительно эффективную терапию, соответствующую нашим современным представлениям, было еще меньше. Сомнения оставались. Слишком много раз за последние годы надежды на чудодейственные лекарства терпели крах. В начале января 1996 года всех волновали другие проблемы: паллиативная помощь, лечение цитомегаловирусной инфекции, инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*, ВИЧ-кахексии, организация амбулаторной инфузионной терапии и даже эвтаназия.

В феврале 1996 года на третьей Конференции по ретровирусным и оппортунистическим инфекциям в Вашингтоне участников вечернего заседания заставил зачитать доклад Билла Камерона о первых результатах исследования препарата - ритонавира. Потрясенные слушатели узнали, что простое дополнение терапии раствором ритонавира для приема внутрь привело к сокращению смертности среди пациентов на стадии СПИД с 38% до 22%. Таких сенсационных результатов антиретровирусная терапия еще не знала.

Почти в тот же период стали появляться препараты из группы "нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы": в 1996 году - невирапин, а в 1998 - эфавиренз. Они, блокируя активный центр обратной транскриптазы, тормозят обратную транскрипцию и, тем самым угнетают репродукцию ВИЧ в организме.

В 2003 году началось применение энфувирида (фузеона) - первого из препаратов 4-й группы, получивших название "ингибиторов фузии" - процесса прикрепления ВИЧ к мембранным рецепторам лимфоцитов и проникновения вируса в клетку.

В 2005 году появился еще один, 5-й класс препаратов. Они препятствуют интеграции ДНК-копии генома ВИЧ в геном клеток и называются "ингибиторами вирусной интегразы". Первым из них стал ралтегравир, разрешенный для применения в 2007 году. Поскольку именно интеграция геномов вируса и клетки является тем главным препятствием, которое не позволяет полностью "освободить" организм от вируса, возможность предотвратить генетическую "фиксацию" вируса в инфицированных клетках открывает немалые терапевтические перспективы.

В 2007 году FDA одобрило клиническое применение первого препарата "антагонистов ко-рецепторов" (CCR5). Им стал марвирок, рекомендованный для лечения пациентов с резистентностью к другим антиретровирусным препаратам.

На начальном этапе развития этиотропной терапии ВИЧ-инфекции, названной антиретровирусной терапией (АРТ), все АРВ-препараты применялись только в режиме монотерапии из-за опасения, что сочетанное применение двух и более препаратов приведет к суммации (и потенцированию) их токсических свойств.

Однако при таком подходе отмечаемый эффект носил кратковременный характер и быстро сменялся формированием резистентности к препарату.

По мере накопления данных о сочетанном применении АРВ-препаратов стало ясно, что препятствия комбинированного применения двух АРВ-препаратов можно обойти, подбирая дозы и рациональные комбинации препаратов с разными типами токсичности.

Уже к середине 90-х годов XX века было показано, что применение этого подхода, основанного на одновременном двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и получившего название "битерапии", позволяет повысить эффективность лечения по сравнению с монотерапией и добиться увеличения периода сохранения получаемого эффекта.

В 1995 году профессор Дэвид Хоу из НИЗ разработал концепцию о преимуществах назначения больным ВИЧ-инфекцией одновременно не менее трех противовирусных препаратов с различными механизмами противовирусной активности (тритерапия).

Наблюдения в клинике показали, что тритерапия действительно позволяет подавить репродукцию ВИЧ до уровня резкого ограничения всего цикла воспроизводства ВИЧ и снижения вирусной нагрузки до уровня, не определяемого с помощью ПЦР; восстановить иммунологические показатели значительно быстрее, чем при битерапии; ощутимо снизить частоту мутаций и, соответственно, степень риска появления устойчивых штаммов вируса.

Принципы такой этиотропной терапии, как наиболее прогрессивного и эффективного подхода к лечению больных ВИЧ-инфекцией, были впервые одобрены на 11-й Международной конференции по СПИДу (г. Ванкувер, 1996). Основной стратегической целью такого подхода, получившего название high active antiretroviral therapy - высокоактивной АРТ (ВААРТ), было признано максимально возможное угнетение репродукции ВИЧ и снижение скорости прогрессирования иммунодефицита.

На 12-й международной конференции по СПИДу (г. Женева, 1998) была принята резолюция, в которой отмечалось, что появление ВААРТ позволило пересмотреть взгляд на ВИЧ-инфекцию, как на безнадежное заболевание, а позволило перевести ее в разряд хронических инфекций, требующих постоянного поддерживающего лечения.

Кроме того, было доказано, что проводя ВААРТ ВИЧ-инфицированным женщинам во время беременности и даже непосредственно перед родами, а также новорожденным в первые дни их жизни, можно снизить риск их инфицирования

от матери более, чем в 10 раз.

Что бы не говорили скептики, о возможностях ВААРТ нельзя забывать. Она способна творить чудеса. Благодаря ВААРТ криптоспориоз и саркома Капоши излечиваются полностью, даже с прогрессирующей лейкоэнцефалопатией удается справиться, отпадает потребность в профилактике цитомегаловирусной инфекции. Но главная заслуга ВААРТ - существенное улучшение самочувствия людей с ВИЧ.

Вместе с тем уже в первые годы XIX века возник ряд проблем применения ВААРТ и, в частности: 1) высокая частота возникновения лекарственной резистентности ВИЧ; 2) относительная токсичность препаратов, из-за которой при их длительном применении ухудшалась их переносимость пациентами; 3) низкая приверженность лечению; 4) ограниченная доступность этих препаратов из-за их высокой стоимости.

В настоящее время разработка антиретровирусных препаратов происходит по следующим

направлениям:

1) Уменьшение количества таблеток путем использования комбинированных препаратов;

2) Снижение частоты приема препаратов - многие препараты сегодня рекомендуется назначать 1 раз в сутки, ведутся исследования по остальным препаратам;

3) Уменьшение частоты побочных эффектов путем подбора для комбинации препаратов, не усиливающих токсическое действие друг друга;

4) Разработка новых препаратов, обладающих меньшим количеством побочных эффектов и не усиливающих токсическое действие других лекарств, а также не изменяющих своих характеристик на фоне приема пищи;

5) Разработка новых классов лекарств, не позволяющих вирусу проникать внутрь клетки, как, например, антагонисты CCR5 рецепторов, ингибиторы фузии и др.

### Опечатки в журнале "Биомедицина", №2, 2014

Страница 3 - Вместо "Азербайджанский институт усовершенствования врачей им. А.Алиева" читать "Азербайджанский медицинский университет".