

**СОДЕРЖАНИЕ**

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 4, 2014 г.

*Обзоры*

*А.И.Гасанов, Ш.М.Рустамова, М.К.Мамедов*  
Актуальные вопросы развития хронического вирусного гепатита С у детей.....3

*И.Н.Мусаев*  
Рак желудка и гиперэкспрессия HER2: история вопроса.....7

*Оригинальные статьи*

*А.Алиев*  
Улучшение качества жизни пациентов после ларингэктомии: протезы Provox - лучшее решение для восстановления голоса.....11

*Р.С.Зейналов, М.К.Мамедов, С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова*  
Клинико-патогенетические варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, среди женщин, больных раком молочной железы.....15

*М.К.Мамедов, А.Э.Дадашева, С.М.Сафарова, Н.М.Нагиева, Х.Ф.Ахмедбеили*  
Оценка эффективности разных программ противовирусного лечения больных хроническим гепатитом С, включающих лекарственные препараты рекомбинантных и пегилированных интерферонов ....18

*История биомедицины*

*А.А.Кадырова, М.К.Мамедов*  
К 100 летию со дня рождения академика В.М.Жданова.....21

**CONTENTS**

"BIOMEDICINE" journal, No 4, 2014

*Reviews*

*A.Hasanov, S.Rustamova, M.Mamedov*  
Actual problems of chronic hepatitis C development in children.....3

*I.Musayev*  
Gastric cancer and overexpression of HER2: history of the issue.....7

*Original articles*

*A.Aliyev*  
Improving quality of life for patients after laryngectomy: Provox prosthesis the best option for voice rehabilitation.....11

*R.Zeinanov, M.Mamedov, S.Rahimzadeh, T.Mamedova*  
Clinical and pathogenetical variant of the course of infection caused with hepatitis C virus among women with breast cancer.....15

*M.Mamedov, A.Dadasheva, S.Safarova, N.Nagiyeva, K.Akhmedbeili*  
Estimation of effectivity of different programmes of antiviral therapy of chronic viral hepatitis C patients with application of recombinant and pegilated interferons.....18

*History of biomedicine*

*A.Kadyrova, M.Mamedov*  
To the 100th anniversary of academician V.M.Jdanov's birthday.....21

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### Актуальные вопросы развития хронического вирусного гепатита С у детей

**А.И.Гасанов, Ш.М.Рустамова, М.К.Мамедов**

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

Считается, что около 3% населения всего мира инфицировано вирусом гепатита С (HCV), вызывающим вирусный гепатит С (ГС) - заболеванием ныне регистрируемое во всем мире. Широкое распространение вызванной им инфекции представляет собой серьезную угрозу здоровью людей из-за, главным образом, высокой вероятности возникновения хронического ГС (ХГС), цирроза печени и, возможно, гепатоцеллюлярной карциномы [1].

В эпидемический процесс, обусловленный HCV нередко вовлекаются и дети, заражающиеся не только от своих инфицированных матерей, но и из других источников инфекции [2]. Тот факт, что развитие у детей ХГС может приводить к серьезным осложнениям, имеющим важное медико-социальное значение, прямо указывает на актуальность проблемы эффективного лечения ХГС у детей и его последовательного совершенствования. Имея ввиду, в перспективе, свое намерение в отдельности рассмотреть современную стратегию, тактику и особенности противовирусной и патогенетической терапии ХГС у детей, в данном сообщении мы кратко охарактеризовать наиболее существенные особенности распространения HCV-инфекции среди детей и коснуться важнейших аспектов патогенеза и клинической патофизиологии HCV-инфекции у пациентов детского возраста.

**РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.** Распространенность HCV-инфекции в популяции детей развитых стран составляет 0,2-0,4% [3]. Отмечается зависимость частоты инфицирования от возраста, в возрастной группе 6-11 лет частота выявления антител к HCV (anti-HCV) составляет 0,1-0,2%, а в возрастной категории 12-19 лет - 0,4% [4]. При этом в странах с низким социально-экономическим уровнем частота выявления HCV-инфекции в детской популяции колеблется от 1,8 до 5% [5, 6].

Отметим, что данные по вопросу о широте распространения HCV-инфекции среди здорового детского населения Азербайджана ныне ограничиваются результатами пока единственного лабораторного обследования детей, проведенного в г.Баку почти 20 лет назад [7]. В частности, в проведенном еще в 1997 г исследовании было показано, что частота выявления anti-HCV среди детей составляла: в возрастной группе до 3 лет - 0,5%, в группе 3-6 лет - 1,0%, в группе 7-12 лет - 1,5% и в группе 13-18 лет - 2,0% [8]. Очевидно, что эти данные едва ли способны объективно отразить современную эпидемиологическую ситуацию с HCV-инфекцией среди здорового детского населения страны, которая пока ждет заинтересованных исследователей.

Вместе с тем, надо отметить, что у детей из групп с высоким риском инфицирования HCV частота выявления HCV-инфекции может достигать 10% и даже 20%. Таковыми могут быть дети онкологическими и гематологически болезнями, например, талассемией, а также дети, получающие заместительную почечную терапию программным гемодиализом и дети с хирургической коррекцией врожденных пороков сердца [9]. В частности, подобная ситуация имеет место у детей, относящихся к таким группам и живущим в Азербайджане [10, 11].

В этиологической структуре хронических вирусных гепатитов у детей доля изолированного ГС, по данным российских авторов, составляет около 40%, а в остальных случаях HCV-инфекция у детей сочетается в другими гепатотропными инфекциями. Так, у 5% детей ХГС протекает в сочетании с хроническим гепатитом В, у 1% - в сочетании с гепатитом G и примерно у 1% с гепатитами В и D. Таким образом, почти у 50% всех детей, инфицированных вирусами гепатитов, выявляется HCV-инфекция [2].

К этому надо добавить и то, что среди детей,

как и среди взрослых, циркулируют разные генотипы HCV. При этом распределение различных генотипов HCV у детей живущих в разных регионах мира полностью совпадает с таковым у взрослого населения соответствующих регионов. Значение генотипной принадлежности HCV у инфицированных им детей идентично таковому у взрослых, а имеющиеся данные о зависимости характера течения ХГС и его исходов от генотипа HCV носят лишь предварительный характер [2].

HCV, как и вирус гепатита В (ВГВ), распространяется посредством парентерального (трансфузионного) механизма передачи, который реализуется посредством контактного или полового путей заражения [12]. При этом, однако, в отличие от гепатита В, значимость полового пути заражения HCV значительно меньше, при ВГВ-инфекции.

Надо особо подчеркнуть, что при заражении HCV-инфекцией новорожденных детей доминирующим вариантом инфицирования считается вертикальная передача HCV от инфицированных матерей, а среди более старших детей и среди подростков возрастает роль таких факторов инфицирования, как инвазивные медицинские (и парамедицинские) манипуляции и внутривенное введение психоактивных средств [13].

В настоящее время считается, что риск перинатального инфицирования HCV детей от матери, по данным разных авторов, может составлять от 2,5 до 9,2%. Передача HCV от матери ребенку может происходить пренатально (in utero или транспланцентарно), интранатально (во время родов) или постнатальном периоде (при уходе за ребенком, грудном вскармливании) [14, 15].

Доминирующее число детей с ХГС инфицируется интранатально через пупочную вену в результате разрыва мелких сосудов плаценты во время схваток в связи с попаданием крови матери на поверхностные ссадины плода при его прохождении через родовые пути.

На реальность такого пути заражения инфицирования указывают факты появления вирусемии у инфицированных младенцев в 70% случаев через 1 мес и в 90% наблюдений через 3 мес после рождения [16]. Показано, что хотя HCV может выявляться в грудном молоке, галактогенная передача инфекции происходит чрезвычайно редко [14].

**ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ФОРМИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ.** Детали патогенеза ХГС интенсивно изучаются. Считается, что проникновение HCV в гепатоциты в итоге ве-

дет к возникновению в печени воспалительного процесса, который может иметь разнообразную картину клинической манифестации - от субклинического течения до клинически выраженных острого или хронического гепатита.

Однако поражение гепатоцитов не связано с реализацией цитопатогенного действия самого вируса, а обусловлено включением клеточных и гуморальных реакций иммунной системы, направленных в конечном счете на удаление HCV их организма: на элиминацию HCV направлены клеточные цитотоксические реакции, опосредованные различными классами клеток-эффекторов: Т-клеток, К-клеток, естественных киллеров, макрофагов.

В процессе разрушения инфицированных гепатоцитов высвобождаются вирусные антигены, стимулирующие В-систему иммунитета - итогом является появление в крови появляются специфических anti-HCV. Эти антитела связывают антигены HCV, образуя иммунные комплексы, фагоцитируемые макрофагами и далее выделяемые почками. При этом могут возникать различные иммунокомплексные поражения в виде гломерулонефрита, артериитов, кожных высыпаний [2].

Можно полагать, что в условиях адекватного иммунного ответа на антигены HCV клинически развивается острый гепатит с полным последующим выздоровлением и элиминацией вируса. В то же время на фоне недостаточно выраженного иммунного ответа (который может быть обусловлен выраженной гетерогенностью генома HCV), не происходит эффективной элиминации вируса и закладывается основа для его персистенции и развития хронического гепатита.

Заметим, что охарактеризован феномен интерференции HCV с ВГВ и вирусом гепатита А (ВГА); конкурентная HCV-инфекция приводит к подавлению репродукции ВГА и ВГВ у экспериментальных животных (шимпанзе). Этот феномен может иметь большое клиническое значение при коинфекции HCV с ВГА и ВГВ.

В случае ГС у детей можно говорить о решающей роли вирусной персистенции и реакции клеточно-иммунного цитолиза. Есть основание полагать, что хронизация ГС индуцируется в условиях: 1) дефицита и дисбаланса клеточного иммунитета; 2) угнетения функциональной активности клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы; 3) ослабленного синтеза интерферона; 4) неэффективности специфического ответного ответа по отношению к HCV [3].

Перечисленные выше иммунологические нарушения способствуют персистенции HCV и

сохранению патологического процесса в печени. При ХГС имеются перманентная циркуляция anti-HCV и длительная активная репродукция возбудителя, сопровождающаяся выявлением в крови HCV в течение нескольких лет. Вместе с тем прямой зависимости частоты обнаружения РНК HCV от степени тяжести (активности) хронического гепатита нет, но при наличии клинико-биохимической активности ХГС вирусная РНК обнаруживается у 75% больных, тогда как при отсутствии активности - только у 20%.

Интересно, что у детей, как и у взрослых, не выявляется существенная корреляция между, с одной стороны, уровнем РНК HCV и активностью сывороточной аланинаминотрансферазы, а с другой стороны, между вирусной нагрузкой и степенью повреждения печени. В то же время гистологические исследования свидетельствуют о прямой корреляции между количеством РНК HCV в печени и числом HCV-инфицированных гепатоцитов, но указывают на отсутствие таковой между этими параметрами и уровнем HCV-виремии. Можно полагать, что при ХГС устанавливается индивидуальный уровень HCV-виремии у каждого больного.

В связи с тем, что в литературе обсуждается вопрос о возможной связи между генотипами HCV и характером патологического процесса в печени, отметим, что этот вопрос у детей все еще мало изучен и оснований считать что тот или иной генотип вируса сцепленным с более активными вариантами ХГС, прогрессирующими в цирроз печени, пока не представлено [3].

Морфология патологического процесса в печени при ХГС у детей мало изучена. Вместе с тем, считается, что для ХГС у детей характерна выраженность портального воспаления с преобладанием в инфильтратах лимфоцитов. Довольно часто регистрируется "ступенчатый" (piecemeal) некроз, имеющий очаговый характер, в портальных и перипортальных зонах; тяжелая степень такого некроза, как и мостовидный и сливной некрозы, выявляется достаточно редко.

В отношении частоты формирования цирроза печени при ХГС единое мнение все еще отсутствует и, в литературе, в качестве таковой наряду с 20%, приводится и 80%.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ.** По данным российских исследователей у всех детей с ХГС пальпировалась увеличенная, уплотненная или плотноватая печень, выступавшая из подреберья на 1-4 см; в 30-40% выявлялось увеличение селезенки. В среднем в 40% случаев выявлялся астено-вегетативного синдрома. Внепеченочные

знаки обнаруживались в 30% случаев при сроках болезни от 3 до 5 лет и в 40% случаев - при сроках более 7 лет [17].

Желтуха была редким симптомом (регистрировалась в 3-10% случаев) и была связана либо с пигментным гепатозом (синдром Жильбера), либо с формирующимся циррозом печени. Биохимическая активность процесса в виде гипертрансаминаземии отмечалась у большинства больных, но при этом преобладала минимальная активность ферментов. Частота выявления фиброзирования печени по данным УЗИ колебалась от 87% до 100%, при этом преобладал слабый выраженный и умеренный фиброз [2].

Как уже отмечалось, частота фиброзирования печени у детей с ХГС высока и вырастает практически до 100% с увеличением продолжительности болезни. Однако формирование цирроза печени, подтвержденного результатами пункционной биопсии печени, отмечалось лишь у 10% наблюдавшихся больных. Это совпадает с заключениями и других клиницистов о редкости цирроза печени в исходе ХГС у детей и подростков. Это косвенно указывает на обоснованность мнения о том, что фактором риска развития цирроза печени при ХГС является большая давность (десятилетия) текущего ХГС [18, 19].

**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА.** Раннюю диагностику ГС у вертикально инфицированных детей затрудняет длительная циркуляция транспланцентарных материнских anti-HCV. Диагноз ставят ребенку уже в фазу хронической инфекции, что заметно снижает эффективность противовирусной терапии и ухудшает прогноз заболевания [20].

Диагностика ГС у детей 1-го и 2-го года жизни, рожденных от матерей с HCV-инфекцией, может осуществляться путем обнаружения РНК HCV уже на 3-м месяце жизни. Выявление РНК HCV в сыворотке крови новорожденных в первые часы или первые сутки после родов может говорить о внутриутробном инфицировании HCV.

В то же время показано, что обнаруженная виремия в первые часы после рождения, как правило, имеет низкий уровень и носит транзитный характер, что отражает факт пассивного попадания материнского вируса в кровь плода во время родов, а не активность внутриутробно приобретенной HCV-инфекции. С другой стороны, косвенным подтверждением наличия внутриутробного инфицирования может служить и отсутствие влияния способа родоразрешения на частоту перинатального инфицирования.



ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014;
2. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология. Руководство для врачей-педиатров. М.: Геотар-Медиа, 2012, 627 с.;
3. Delgado-Borrego A. Treating hepatitis C: are children the same as adults? // *Gastroenterology*, 2011, v.140, p.389-392;
4. Gerner P., Wirth S., Winermeyer P. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in children admitted to an urban hospital. // *J. Infect.*, 2006, v.52, p.305-308;
5. Jarfi W., Jarfi N. Hepatitis B and C: prevalence and risk factors associated with seropositivity among children in Karachi, Pakistan. // *BMC Infect. Dis.*, 2006, v.6, p.101-109;
5. Mohamed M., Magder L., Abdel-Hamid S. et al. Transmission of HCV between parents and children. // *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 2006, v.75, p.16-20;
7. Дадашева А.Э. Вирусный гепатит С в Азербайджане: основные итоги изучения. // *Современные достижения азербайджанской медицины*, 2009, N.4, с.66-71;
8. Гулиев Н.Д., Векилова Ф.М., Кулиева С.М. и др. Иммуносерологическая структура в отношении вирусных гепатитов среди детского населения г.Баку. // *Азерб.Ж.онкологии.*, 1997, N.1, p.67-68;
9. Di Marco V., Carpa M., Angelucci E. et al. Management of chronic viral hepatitis in patients with thalassemia: recommendation from an international panel. // *Blood*, 2010, v.116, p.2875-2883.
10. Мамедов М.К., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э., Алифаттахзаде С.А. Эпидемиологическая характеристика и патогенетические особенности инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных талассемией. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2012, N.3, с.41-44.
11. Халафова Л.П., Геюшева Т.Ф., Бабаева Н.А., Мамедов М.К. Серологические маркеры трансфузионных вирусных гепатитов у детей, находящихся в детской клинике Национального центра онкологии. // *Азерб. Ж. онкологии*, 2014, N.2, с.93-95;
12. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Теоретические основы эпидемиологии и профилактики трансфузионных вирусных инфекций. Под ред. М.И.Михайлова. Баку: Элм, 2012;
13. Сенягина Н.Е., Лаврова А.Е. Зорин В.В. и др. Факторы риска передачи вирусного гепатита С. // *Медицинский альманах*, 2011, т.4, p.34-36;

14. Агаев И.А., Ахмедова С.Н. Факторы, влияющие на вертикальную передачу вируса гепатита С. // *Биомедицина*, 2003, N.3, с.20-22;
15. Zanetti A., Tanzi E., Semprini A. Hepatitis C in pregnancy and mother-to-infants transmission of HCV/ Congenital and other related infectious disease of newborn. Ed.Issa K.Mushahwar. 2007. p.153-171;
16. Mok J., Pembrey I., Tovo P., Newel M. When does mother to child transmission of HCV occur? // *Arch. Dis. Child Fetal Neonat. Educ.*, 2005, v.90, p.156-160;
17. Iorio R., Giannattasio A., Sepe A. et al. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. // *Clin. Infect. Dis.*, 2005; v.41, p.1431-1437;
18. Jara P., Resti M., Hierro L. et al. Chronic hepatitis virus infection: clinical patterns and evolution in 224 white children. // *Clin. Infect. Dis.*, 2003, v.36, p.275-280;
19. Casiraghi M., De Paschao M., Romano L. et al. Long-term outcome (35 years) of Hepatitis C after acquisition of infection through mini transfusions of blood given at birth. // *Hepatology*, 2004, v.39, p.90-96;
20. Palumbo E. Treatment for chronic hepatitis C infection in children: a review. // *Amer. J. Ther.*, 2009, v.16, p.446-450

SUMMARY

**Actual problems of chronic hepatitis C development in children**

**A.Hasanov, S.Rustamova, M.Mamedov**

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

The paper contains basic information reflect specificity of spreading in the world and epidemiology of infection caused with hepatitis C virus (HCV) and data concerning HCV-infection's main peculiarities of the infection pathogenesis and clinical course in children.

Поступила 14.11.2014

## Рак желудка и гиперэкспрессия HER2: история вопроса

И.Н.Мусаев

Национальный центр онкологии, г.Баку

Ген белка HER2 (известный также как ErbB-2, c-erbB2 или Her2/neu) это протоонкоген, локализующийся в 17 хромосоме. Ген HER2 кодирует синтез белка трансмембранного рецептора тирозин-киназы и является членом HER-семейства (HER1-4) [4,21]. Амплификация и гиперэкспрессия HER2 выявлена в некоторых злокачественных опухолях человека [9,21].

Гиперэкспрессия HER2 при раке желудка (РЖ), с использованием иммуногистохимического исследования (ИГХ), была впервые описана в работах японских авторов Sakai K. et al. в 1986 году [22]. В дальнейшем, в 1990-х годах, была проведена серия новых исследований, в которых выявлено от 9% до 38% случаев HER2-позитивных злокачественных опухолей желудка. [8, 28, 32].

Более поздние исследования, в которых гиперэкспрессия HER2 определялась на основе HercepTest и/или амплификации гена с помощью FISH, выявили нижеописанные результаты. В японском исследовании Yano et al., гиперэкспрессия HER2 при ИГХ отмечена в 23% случаев и амплификации гена в 27% случаев из 200 резецированных опухолей желудка [31]. Группа Gravalos et al. сообщила о 13% HER2-положительных опухолей (IHC = 2 +/FISH+ или IHC=3+) в серии 166 биопсий и хирургического материала больных РЖ [7]. Ими также было выявлено, что HER2-гиперэкспрессия варьировала в зависимости от морфологии опухоли (кишечный тип - 16%, диффузный тип - 7%, недифференцированный - 14%) и локализации первичной опухоли (25% при кардиоэзофагальном раке по сравнению с 9,5% остальных зон). В статье Lordick et al., представленной на ECCO 2007, 341 (22%) из 1527 опухолей были HER2-положительными. По этим же данным, положительный HER2 статус существенно зависел от гистологического подтипа опухоли (кишечный 34%, диффузный 6%, смешанный 20%) и от локализации опухоли (32% кардиоэзофагальный рак и 18% при другой локализации) [14].

Роль HER2 в качестве прогностического фактора при РЖ долгое время оставалась спорной, поскольку в первоначальных исследованиях не

удалось найти её связь с прогнозом [23,27]. Другие же авторы, однако, показали прямую корреляцию между экспрессией HER2 и низкой выживаемостью. В 1991 году в исследовании Yonemura Y. et al. на 260 образцах РЖ, экспрессия HER2 была определена как независимый фактор, а интенсивность окрашивания HER2 коррелировала с размером опухоли, степенью инвазии и метастазами в лимфатические узлы [32]. В ретроспективном исследовании Uchino S. et al. в 108 случае РЖ причиной ухудшения результатов 10-летней выживаемости была гиперэкспрессия HER2 в опухоли [29]. В другом исследовании у 226 больных с ранним РЖ и гиперэкспрессией HER2, прогноз заболевания тоже был значительно хуже [16]. И, наконец, Nakajima M. et al. определили, что в при раннем РЖ гиперэкспрессия HER2 является вторым прогностическим фактором после количества пораженных лимфатических узлов [17].

В период за 2000-2007 годы были опубликованы новые данные в этой области. В ретроспективном исследовании 203 больных РЖ Allgayer et al. с помощью ИГХ определили очень высокий уровень мембранной или цитоплазматической экспрессии HER2 [1]. Ими была отмечена значительная связь экспрессии HER2 при ИГХ с худшими результатами безрецидивной и общей выживаемости. В дополнение к таким факторам, как резектабельность опухоли, pT, pN, ингибитор активатора плазминогена, HER2 был определен независимым прогностическим фактором, влияющим на общую выживаемость ( $p=0,028$ ; RR =1,33; 95% CI=1,28-1,38). Испанские исследователи во главе с Garcia I. также определили гиперэкспрессию HER2 как фактор неблагоприятного прогноза [6]. Tanner et al. выявили амплификацию HER2 при исследовании CISH в 12% случаев аденокарциномы желудка и в 24% случаев кардиоэзофагального рака [26]. Амплификация HER2 прочно ассоциируется с кишечным типом опухоли по гистологической классификации Lauren's (кишечный тип 21,5%, диффузный тип 2%, смешанный/анапластическая тип 5%;  $P = 0,005$ ), и не связано с полом больных, возрастом на момент постановки диагноза или клинической

стадией в любой из исследуемых групп. Исследователи также выявили, что гиперэкспрессия HER2 в значительной степени связана с плохой выживаемостью больных ( $P = 0,0089$ ); Медиана выживаемости больных с HER2-негативным раком (12,7 месяцев) была в два раза лучше, что у пациентов с HER2-положительным раком (6,6 месяца), хотя разница не была статистически достоверной ( $P = 0,37$ ).

И наконец, в корейском исследовании Park D.I. et al., гиперэкспрессия HER2 и амплификация гена при ИНС, CISH и FISH были определены у 182 больных РЖ, которые подверглись хирургическому лечению [18]. У 16% больных отмечалась гиперэкспрессия HER2 при ИНС, а у 7 больных была выявлена амплификация гена при CISH и FISH. HER2-положительные опухоли были ассоциированы с худшими показателями общей выживаемости (922 дня против 3243 дней) и 5-летней выживаемости (21% против 63%;  $P < 0,05$ ). При многомерном анализе возраст, TNM стадия и амплификация гена HER2 были определены независимыми факторами, влияющими на выживаемость больных.

В 1990-х годах рядом авторов была выявлена высокая корреляция между степенью экспрессии HER2 и кишечным гистологическим типом [12,13,20,30]. Эта корреляция была подтверждена и в более поздних исследованиях. Группа во главе с Gravalos выявила высокий уровень HER2 при кишечном типе опухоли, чем при диффузном (16% против 7%) [7]. В финском исследовании, амплификация HER2 была тесно связана с плохой выживаемостью больных, особенно в подгруппе с кишечным типом рака ( $P = 0,0019$ ) [25]. И, наконец, в ходе исследования ToGA было доказано, что HER2-положительный статус существенно зависит от гистологического подтипа опухоли (кишечный 34%, диффузный 6%, смешанные 20%) [14].

Причины для избирательной гиперэкспрессии HER2 при РЖ кишечного типа сложные и требуют дальнейшего глубоко изучения. Ассоциация этого онкогена с конкретным гистологическим типом опухоли указывает на их высокое сродство. Однако, поскольку не все опухоли кишечного типа экспрессируют HER2, гистологический тип не может быть единственным фактором прогноза [18]. При раке молочной железы, амплификация гена HER2 в большинстве случаев характерна для инвазивного рака и очень редка при дольковом раке. Выявлено, что при РЖ амплификация гена HER2 имеет обратную связь с мутацией E-cadherin [3]. Мутация E-cadherin яв-

ляется типичным для диффузного типа РЖ и долькового рака молочной железы, и редко встречается при кишечной форме РЖ и инвазивном раке молочной железы [26]. Амплификация гена и гиперэкспрессия белка HER2 и K-SAM также могут быть прогностическими факторами для кишечного и диффузного типа РЖ [2].

По крайней мере, три исследования выявили, что экспрессия HER2 чаще встречается у больных с кардиоэзофагальным раком. Исследование Gravalos et al. показало, что при кардиоэзофагальном раке гиперэкспрессия HER2 отмечается в 25% случаев по сравнению с 9,5% опухолей в остальных зонах желудка ( $p = 0,01$ ) [7]. Таннер также обнаружил более высокий уровень HER2-положительного статуса в при кардиоэзофагальном раке (24% против 12%)[26]. Эти результаты были подтверждены на большом количестве пациентов и в исследовании ToGA, в котором положительный HER2 статус был выявлен в 32% против 18%, соответственно [14].

При раке молочной железы, как правило, считается, что избыточная экспрессия HER2 в основном (95%) достигается с помощью амплификации гена, что приводит к увеличению транскрипции гена, увеличению количества HER2-рецепторов на клеточной мембране и соответственно избыточной клеточной пролиферации [19]. По данным многочисленных исследований, при раке молочной железы конкордантность между гиперэкспрессией HER2 при ИГХ и амплификацией гена при FISH варьирует в пределах 73%-98% [24].

Данные же по конкордантности этих показателей при РЖ оказались противоречивыми. Исследования, опубликованные в 1990-1991-х годах, не выявили высокого соответствия между этими двумя методами оценки. В серии 40 случаев, проанализированных Lemoine et al., в 26% случаев была определена гиперэкспрессия белка, и только лишь в 13% отмечалась амплификация гена [12]. Аналогичный результат был получен Kameda et al., которые обнаружили гиперэкспрессию без амплификации [10]. Они предположили, что амплификация гена может быть не основным механизмом, с помощью которого белок HER2 избыточно экспрессируется при РЖ. HER2 избыточная экспрессия может происходить по ряду других причин, в том числе активации транскрипции с помощью других генов или посттранскрипционных событий. [11]

Однако, в исследованиях последних лет, сообщается о высокой конкордантности между гиперэкспрессией белка при ИНС и амплификацией

гена при FISH и CISH. Yano T. et al. обнаружили соответствие между этими методами исследования в 87% случаев (58,5% для 2+ и 88% для 3+) [31]. В исследовании ToGA, соответствие между положительным HER2 статусом при ИНС и FISH было также выявлено в 87% случаев, а различия были в значительной степени при FISH+ случаях с ИНС 0/1 + [14].

Также выявлена высокая конкордантность между результатами исследования хирургического материала и первичной биопсией [14,31].

Гиперэкспрессия HER2 стала важным биомаркером для выявления пациентов, которые могли бы получать анти-HER2 терапию с использованием моноклонального антитела трастузумаб. Существует два противоопухолевых механизма, ответственных для терапевтического эффекта трастузумаба: прямой антипролиферативный эффект путем блокады сигнальных путей и активации апоптоза, и косвенный противоопухолевый эффект по антитело-зависимой цитотоксической активности.

Противоопухолевая активность трастузумаба на клеточных линиях РЖ человека с гиперэкспрессией HER2 была выявлена в результатах нескольких исследований. В большинстве этих исследований использовали NCI-N87 и/или 4-1ST клеточные линии РЖ с гиперэкспрессией HER2 при ИНС и амплификации гена при FISH [5,15,26].

Все эти исследования стали основой для проведения многоцентрового, международного исследования ToGA, результаты которого хорошо известны. Эти результаты стали прекрасным стимулом для проведения дальнейших исследований с области таргетной терапии РЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Allgayer H., Babic R., Gruetznr K.U. et al. C-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor associated protease systems. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18:2201-2209.
2. Becker K.F., Keller G., Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Surg Oncol.*, 2000, 9(1):5-11.
3. Berx G., Becker K.F., Hofler H. et al. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene. *Hum. Mutat.*, 1998, 12:226-237.
4. Coussens L., Yang-Feng T.L., Liao Y.C. et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science*, 1985, 230:1132-1139
5. Fujimoto-Ouchi K., Sekiguchi F., Yasuno H. et al. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2007, 59(6):795-805.
6. Garcia I., Vizoso F., Martin A. et al. Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol.*, 2003 10(3):234-241.
7. Gravalos C., Marquez A., Garcia-Carbonero R. et al. Correlation

- between Her2/neu overexpression/amplification and clinicopathological parameters in advanced gastric cancer patients: a prospective study (2007) *Gastrointestinal Cancers Symposium*. 130 (Abstr 89).
8. Ishida T., Tsujisaki M., Hanzawa Y. et al. Significance of erbB-2 gene product as a target molecule for cancer therapy. *Scand J Immunol.*, 1994 39:459-466.
9. Jorgensen J.T. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer. *Oncology*, 2010, 78:26-33
10. Kameda T., Yasui W., Yoshida K. et al. Expression of ERBB2 in human gastric carcinomas: relationship between p185ERBB2 expression and the gene amplification. *Cancer Res.*, 1990, 50:8002-8029.
11. Kim K.C., Koh Y.W., Chang H.M. et al. Evaluation of HER2 Protein Expression in Gastric Carcinomas: Comparative Analysis of 1414 Cases of Whole-Tissue Sections and 595 Cases of Tissue Microarrays. *Ann Surg Oncol.*, 2011, 18(10):2833-40
12. Lemoine N.R., Jain S., Silvestre F. et al. Amplification and overexpression of the EGF receptor and c-erbB-2 proto-oncogenes in human stomach cancer. *Br J Cancer*, 1991, 64:79-83.
13. Lin J.T., Wu M.S., Shun C.T. et al. Occurrence of microsatellite instability in gastric carcinoma is associated with enhanced expression of erbB-2 oncoprotein. *Cancer Res.*, 1995, 55:1428-1430.
14. Lordick F., Bang Y.J., Kang Y.K. et al. HER2-positive advanced gastric cancer: similar HER2-positivity levels to breast cancer. *Eur J Cancer*, 2007, 5(4):271. (Abstr 3541).
15. Matsui Y., Inomata M., Tojigamori M. et al. Suppression of tumor growth in human gastric cancer with HER2 overexpression by an anti-HER2 antibody in a murine model. *Int J Oncol.*, 2005, 27:681-685.
16. Mizutani T., Onda M., Tokunaga A. et al. Relationship of c-erbB-2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer. *Cancer*, 1993, 72:2083-2088.
17. Nakajima M., Sawada H., Yamada Y. et al. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erbB-2 in human gastric carcinomas. *Cancer*, 1999, 85:1894-1902.
18. Park D.I., Yun J.W., Park J.H. et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci.*, 2006, 51:1371-1379.
19. Pauletti G., Godolphin W., Press M.F. et al. Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene*, 1996, 13:63-72.
20. Polkowski W., van Sandick J.W., Offerhaus G.L. et al. Prognostic value of Lauren's classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol.*, 1999, 6:290-297.
21. Ross J.S., Slodkowska E.A., Symmans W.F. et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*, 2009, 14:320-368.
22. Sakai K., Mori S., Kawamoto T. et al. Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst.*, 1986, 77:1047-52.
23. Sasano H., Date F., Imatani A. et al. Double immunostaining for c-erbB-2 and p53 in human stomach cancer cells. *Hum Pathol.*, 1993, 24:584-589.
24. Schnitt S.J. Breast cancer in the 21st century: new opportunities and new challenges. *Mod Pathol.*, 2001, 14:213-218.
25. Takehana T., Kunimoto K., Kono K. et al. Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme-linked immunosorbent assay. *Int J Cancer*, 2002, 98:833-837.
26. Tanner M., Hollmen M., Junttila T.T. et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIa gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol.*, 2005, 16:273-278.
27. Tateishi M., Toda T., Minamisono Y. et al. Clinicopathological

significance of c-erbB-2 protein expression in human gastric carcinoma. *Surg Oncol.*, 1992, 49:209-212.

28. Tokunaga A., Onda M., Okuda T. et al. Clinical significance of epidermal growth factor (EGF), EGF receptor and c-erbB-2 in human gastric cancer. *Cancer*, 1995, 75:1418-1425.

29. Uchino S., Tsuda H., Maruyama K. et al. Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients. *Cancer*, 1993, 72:3179-3184.

30. Wu M.S., Shun C.T., Wang H.P. et al. Genetic alterations in gastric cancer: relation to histological subtypes, tumor stage, and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, 1997, 112:1457-1465.

31. Yano T., Ochiai A., Doi T. et al. Expression of HER2 in gastric cancer: comparison between protein expression and gene amplification using a new commercial kit. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22:14S. (Abstr 4053).

32. Yonemura Y., Ninomiya I., Yamaguchi A. et al. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short-term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res.*, 1991, 51:1034-1038.

## **SUMMARY**

### **Gastric cancer and overexpression of HER2: history of the issue**

**I.Musayev**

*National Center of Oncology, Baku*

There is mounting evidence of the role of HER2 overexpression in patients with gastric cancer, and it has been solidly correlated to poor outcomes and a more aggressive disease. Regarding pathologic variables, a higher rate of HER2 expression in intestinal histologic type than in diffuse type has consistently been reported. Also, GEJ cancers express HER2 with more frequency than gastric cancers do. In experimental models, trastuzumab suppresses the growth of human gastric cancer with HER2 overexpression in vitro and in vivo. As results of these preclinical data, several clinical trials are exploring in different settings and with diverse designs the potential of anti-HER2 therapies in gastric cancer patients. The results of these studies will contribute to a better knowledge of the efficacy and tolerance of trastuzumab-based therapy in HER2-positive gastric or GEJ cancers.

Поступила 18.11.2014

---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### Улучшение качества жизни пациентов после ларингэктомии: протезы Provox - лучшее решение для восстановления голоса

А.Д.Алиев

Национальный центр онкологии, г.Баку

В представленной статье мы описываем восстановление речевой функции у 6 наших пациентов, которым была проведена тотальная ларингэктомия. Четырём из них протез Provox (Atos Medical AB, Horby, Sweden) был установлен после проведения лучевой терапии, а двум другим непосредственно после процедуры ларингэктомии, на первом этапе. Согласно оценке нашего специалиста по речи в долгосрочной перспективе трахеоэзофагеальная речь классифицировалась у этих пациентов в среднем как хорошая. Основной причиной замены устройств стала обструкция, протекание и неправильный размер протеза. Грануляции или фистул не наблюдалось. Согласно результатам нашего годового наблюдения, протез является эффективным способом восстановления голоса после ларингэктомии, и мы надеемся, что он станет предпочтительным способом улучшения качества жизни и голоса пациентов.

**ВВЕДЕНИЕ.** Восстановление речи после тотальной ларингэктомии - ключевой фактор, существенно улучшающий качество жизни. Иногда пациенты учатся общаться без голосовых протезов, обучаясь трансэзофагеальной речи [1-4]. Пациенты, как правило, сталкиваются с трудностями при разговоре и вынуждены заново обучаться речи. При использовании протеза трудности могут возникать в виде трансэзофагеальной фистулы, что является проблемой для протеза. Кроме того, может наблюдаться развитие кандидоза и протекания через протез [3, 5].

Цель нашего исследования заключалась в оценке восстановления речи после тотальной ларингэктомии у пациентов, проходившим лечение в Национальном онкологическом центре Азербайджана. В течение года оценивались 6 пациентов с протезами Provox. Голосовой протез значительно превосходил другие устройства, а также

был незаменим для тех пациентов, у которых не было таких устройств. Степень удовлетворенности наших пациентов была 100%-ой.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** *С сентября 2013 г. по октябрь 2014 г., под наблюдением находилось 6 пациентов, которым была проведена ларингэктомия и вставлен голосовой протез. Операция выполнялась в Национальном онкологическом центре Азербайджана. Пациенты были включены в данное исследование после того, как хирург оценил вероятность рецидива опухоли.*

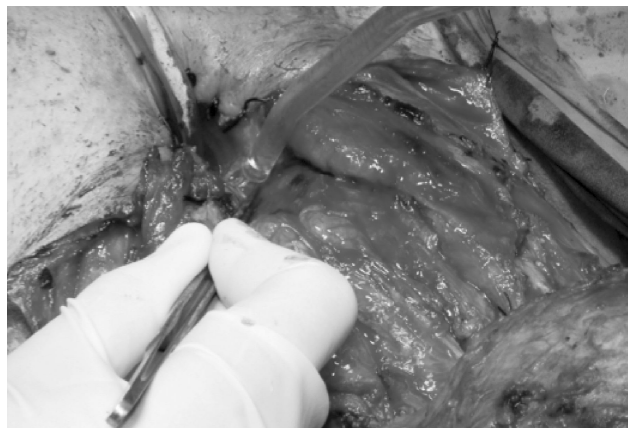
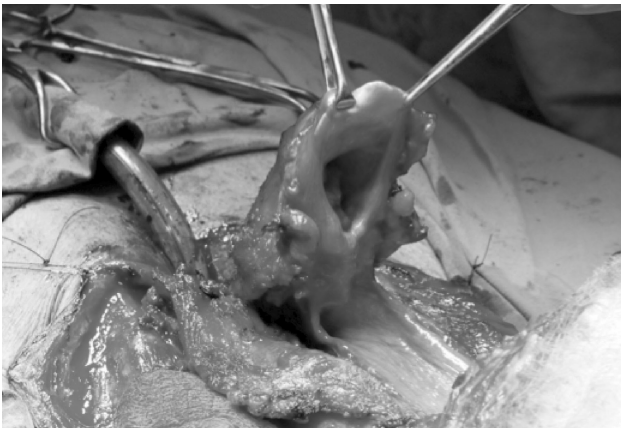
*Средний возраст пациентов составил 62 года. Голосовые функции оценивались до и сразу после установки протеза Provox. Кроме того, был составлен график контрольных посещений с 2-месячными интервалами, во время которых также оценивались голосовые функции. Пациенты говорили при помощи голосового протеза и за указанный период был достигнут хороший результат. Трансэзофагеальные свищи не наблюдались. Это дало нам основания выступать за использование голосового протеза Provox в нашем центре.*

**ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ.** Все пациенты, прошедшие операцию по восстановлению голоса, - мужчины. Средний возраст - 62 года. Всем пациентам была выполнена радикальная операция по поводу рака гортани.

У всех 6 пациентов был диагностирован плоскоклеточный рак. Никто из пациентов не проходил перед этим облучение или облучение с химиотерапией.

Всем пациентам была выполнена тотальная ларингэктомия без лоскутной реконструкции. Двум пациентам сразу же установили протез Provox, а четырём протез был установлен после прохождения лучевой терапии.

Голосовые протезы были заменены у одного пациента из-за размера, а у другого из-за обструкции. После замены пациенты остались довольными и могли нормально жить, благодаря своим протезам. Так как все пациенты остались



**Рис. 1. Ларингэктомия с лимфодиссекцией (А, В, С)**

весьма довольны обычным кнопочным протезом, бесконтактный протез никто из пациентов не пожелал установить.

В нашем отчете рассматривались 6 операций ларингэктомии с установкой голосового протеза Provox. Национальный онкологический центр, является основным учреждением в Азербайджане, куда направляются онкологические больные.

В нашей практике мы отдаем предпочтение установке протеза после операции и лучевой терапии, но иногда установка протеза возможна непосредственно во время ларингэктомии. У некоторых пациентов после ларингэктомии отмечался плохой контакт, и для них мы бы не рекомендовали установку протеза. В случае отсутствия контакта после операции, а также, если пациент



**Рис. 2 А. Установка протеза Provox во время 1-й операции**



**Рис. 2 В. Установка протеза Provox во время 2-й операции**



**Рис. 3. Установленный протез Provox**



**Рис. 4. Установленный голосовой протез с кнопкой**

страдает алкоголизмом, злостный курильщик и не следует послеоперационным инструкциям, протез может вызвать образование фистулы, грануляционной ткани и обструкции из-за плохой гигиены. Наши пациенты были исполнительными и следовали нашим инструкциям с первого дня после операции.

Мы применяли вертикальную миотомию, включая средний и нижний констриктор глотки и перстневидно-глоточные мышцы в некоторых случаях, когда сфинктер рассматривался нами как гипертонический [6].

Замена протеза производилась без анестезии, и хорошо переносилась пациентами.

Как правило, в случае неправильного размера протеза его можно легко заменить на протез подходящего размера. Удаление протеза следует выполнять аккуратно, чтобы предотвратить образование фистул.

Кроме того, дополнительным преимуществом протеза с клапаном является то, что воздух поступает не непосредственно в легкие, а через фильтр, и пациенты реже страдают воспалением легких. Мы настоятельно рекомендуем протез пациентам, прошедшим тотальную ларингэктомию, для улучшения качества жизни. Иногда из-за больших фистул или не соблюдения инструкций пациентом протез следует удалить, а эзофагеальную и трахеальную стенку следует закрыть отдельными слоями, поскольку в этом месте им проводилось облучение. С нашими пациентами таких проблем не возникало, но это может произойти, поэтому следует выбирать правильный подход.

ВЫВОД. Наши данные соответствуют другим отчетам по голосовому протезу Provox. В нашем исследовании у пациентов был достигнут существенный успех, однако, несомненно, могут возникать осложнения, которые обсуждались в других исследованиях [5]. На основании нашего годового наблюдения мы можем заключить, что протез Provox - очень эффективный метод восстановления голоса после ларингэктомии, а фильтры, используемые в системе, предотвращают воспаление легких, что существенно улучшает качество жизни пациентов. Мы настоятельно рекомендуем поддержать использование протеза Provox у пациентов после ларингэктомии и соответствующих критериям выбора, так как это может существенно улучшить качество их жизни.

Мы настоятельно рекомендуем поддержать использование протеза Provox у пациентов после ларингэктомии и соответствующих критериям выбора, так как это может существенно улучшить качество их жизни.



**Рис. 5. Использование протеза Provox**



**Рис. 6. Замена протеза**



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Aust MR, McCaffey TV. Early speech results with the Provox prosthesis after laryngectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:966-8.
2. Ahmad I, Kumar BN, Radford K, O'Connell J, Batch AJG. Surgical voice restoration following ablative surgery for laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. J Laryngol Otol 2000;114:522-5
3. Op de Coul BMR, Hilgers FJM, Balm AJM, Tan IB, van den Hoogen FJA, van Tinteren H. A decade of postlaryngectomy vocal rehabilitation in 318 patients: a single institution's experience with consistent application of Provox indwelling voice prosthesis. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 2000; 126:1320-8
4. Hotz MA, Baumann A, Schaller I, Zbaren P. Success and predictability of Provox prosthesis voice rehabilitation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;128: 687-91
5. Laccourney O, Menard M, Crevier-Buchman L, Coulgner V, Brasnu D. In situ lifetime, causes for replacement and complications of the Provox voice prosthesis. Laryngoscope 1997;107:527-30
6. Singer MI, Blom ED. Selective myotomy for voice restoration after total laryngectomy. Arch Otolaryngol 1981;107:670-3

**SUMMARY**

**Improving Quality of life for patients after laryngectomy: Provox prosthesis the best option for voice rehabilitation**

**A. Aliyev**

*National Center of Oncology, Baku*

Speech rehabilitation after total laryngectomy is a major key factor and it improves quality of life dramatically. Sometimes patients learn to communicate without voice prosthesis and learn transesophageal speaking. The goal of our study was to assess the speech rehabilitation after total laryngectomy in our institution. The 6 patients who had a Provox prosthesis within a year were assessed. The voice prosthesis was very superior to other devices and also to the patients who did not have these devices. The satisfaction rate of our patients were 100%.

Поступила 20.11.2014

---

## Клинико-патогенетические варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, среди женщин, больных раком молочной железы

Р.С.Зейналов, М.К.Мамедов, С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова

Национальный центр онкологии, г.Баку

Ранее нами было показано, что интенсивность циркуляции вируса гепатита С (ВГС) среди больных раком молочной железы (РМЖ), в отличие от циркуляции вируса гепатита В (ВГВ), за минувшие 20 лет практически не изменилась и ныне все еще остается достаточно высокой [1, 2]. Это означает, что если клинико-эпидемиологическое значение ВГВ-инфекции среди этого контингента больных снизилось, то ВГС-инфекция среди больных РМЖ и сегодня может иметь существенное клиническое значение, по меньшей мере, в качестве фактора, способного оказывать неблагоприятное интеркуррентное влияние на течение названного выше онкологического заболевания.

Между тем, если патогенетические особенности развития ВГВ-инфекции у больных РМЖ и ее преобладающие варианты течения у данного контингента онкологических больных были исследованы еще 20 лет назад, то сведения об аналогичных характеристиках ВГС-инфекции среди больных РМЖ до сих пор остаются весьма ограниченными. В частности, в 2004 г в проведенном с нашим участием наблюдении было показано, что ВГС-инфекция у больных РМЖ, по основным параметрам, характеризующим течение инфекционного процесса, не имела существенных отличий от таковой у больных другими солидными злокачественными опухолями. Однако, в этом наблюдении течение ВГС-инфекции исследовалось лишь на основе выявления у больных РМЖ специфических антител и без молекулярно-генетической верификации факта развития инфекционного процесса [3].

Приняв во внимание ограниченность сведений об общих клиникпатогенетических особенностях ВГС-инфекции у больных РМЖ, мы поставили перед собой цель в собственном клинко-лабораторном наблюдении определить важнейшие клинико-патогенетические особенности течения ВГС-инфекции у группы больных РМЖ, находившихся на лечении в клинических отделе-

ниях НЦО.

Учитывая, что выявленные нами патогенетические особенности этой инфекции у женщин с РМЖ, уже представлены в периодической печати [4], в настоящем сообщении мы приводим данные, отражающие разнообразие клинико-патогенетических вариантов течения ВГС-инфекции, отмеченных нами среди больных РМЖ, инфицированных ВГС.

В первую очередь отметим, что эти данные были получены при исследовании имевших в крови РНК ВГС 205 больных РМЖ, которые были отобраны из числа 217 больных РМЖ, имевших в крови антитела к ВГС (anti-HCV) [4].

Не располагая результатами морфологического обследования печени указанных больных РМЖ, мы были лишены возможности достаточно обоснованно определить у них те или иные формы течения ВГС-инфекции, предусмотренные современной классификацией хронических вирусных гепатитов [5].

В то же время, располагая результатами определения активности "главного" печеночного фермента - аланинаминотрансферазы (АлАТ) и концентрации билирубина (БР) в сыворотках крови этих больных РМЖ, мы использовали ранее примененный нами подход для определения у инфицированных ВГС лиц соотношения частоты регистрации нескольких важнейших типовых патогенетических (лабораторных) вариантов течения ВГС-инфекции [6]. В частности, ретроспективно сопоставляя повышение активности АлАТ и разную степень повышения концентрации БР мы определили у инфицированных ВГС больных РМЖ 4 важнейших, на наш взгляд, типовых патогенетических (лабораторных) варианта течения ВГС-инфекции, охарактеризованных в таблице 1.

Комментируя эту таблицу, отметим, что инаппарантный вариант течения инфекции наиболее близок к бессимптомной форме этой инфекции, а гиперферментемический вариант - к

**Таблица 1. Лабораторные признаки, идентифицирующие различные патогенетические варианты течения ВГС-инфекций**

Патогенетические варианты течения инфекций	Наличие вирусной ВГС	Повышение активности АлАТ	Повышение уровня БР < 50 мМ/л	Повышение уровня БР > 50 мМ/л
Инаппарантный	+	-	-	-
Гиперферментемический	+	+	-	-
Билирубинемический	+	+	+	-
Гипербилирубинемический	+	+	-	+

Условное сокращение: АлАТ - аминотрансфераза; БР - билирубин

**Таблица 2. Частота выявления разных патогенетических вариантов течения ВГС-инфекции у больных РМЖ, больных ГБ и здоровых лиц**

Патогенетические варианты течения инфекций	ВГС-инфекция у больных РМЖ (n=205)	ВГС-инфекция у больных ГБ (n=87)	ВГС-инфекция здоровых лиц (n=127)
Инаппарантный	102 / 49,8%	43 / 49,4%	108 / 85,0%
Гиперферментемический	90 / 43,8%	27 / 31,0%	16 / 12,6%
Билирубинемический	12 / 5,9%	14 / 16,1%	3 / 2,4%
Гипербилирубинемический	1 / 0,5%	3 / 3,4%	0

субклинической форме течения инфекции, при которой имеется "минимальный" гепатит субклинически протекающий без формирования желтухи. Билирубинемический вариант, при котором пожелтение покровов тела визуально не выявляется, можно, с оговорками, рассматривать как патогенетическую основу слабо выраженной клинически манифестной формы течения инфекций, а гипербилирубинемический вариант, для которого характерна визуально определяемая желтуха, может считаться клинически манифестной формой гепатита С [7].

Используя указанные выше лабораторные признаки, мы определили частоту регистрации у больных РМЖ всех 4 патогенетических вариантов течения ВГС-инфекции и их соотношение. Далее, мы сравнили полученные результаты с ранее опубликованными аналогичными показателями, определенными в группе ранее обследованных с нашим участием больных гемобластомами (ГВ) [8], а также в группе инфицированных ВГС здоровых жителей г.Баку, представленных донорами крови [6]. Все эти показатели приведены в таблице 2.

Как следует из этой таблицы, инаппарантный вариант течения ВГС-инфекции у больных РМЖ отмечался практически с той же частотой, что и у инфицированных ВГС больных ГБ, но в 1,7 раз реже, чем у инфицированных ВГС безвозмездных доноров.

Гиперферментемический вариант течения ВГС-инфекции у больных РМЖ отмечался в 1,4

раза чаще, чем у больных ГБ и почти в 3,5 раза чаще, чем у инфицированных ВГС доноров крови.

В то же время, билирубинемический вариант течения у больных РМЖ отмечался реже, чем у больных ГА, но чаще, чем у здоровых лиц из контрольной группы. И, наконец, у гипербилирубинемический вариант развития ВГС-инфекции среди больных РМЖ был отмечен менее, чем в 1% случаев, в то время такой вариант течения инфекции не наблюдался ни у одного инфицированного ВГС здорового донора крови.

Рассматривая возможные причины отмеченного выше клинико-патогенетического своеобразия ВГС-инфекции, отличающего ее течение у больных РМЖ, у больных ГВ и здоровых лиц, мы, в первую очередь, допустили, что такой причиной может стать наличие у больных РМЖ иммунодепрессии, менее выраженной, чем у больных ГБ и более выраженной, нежели у здоровых лиц из контрольной группы.

Таким образом, на основе приведенных выше данных, мы пришли к заключению о том, что ВГС-инфекция у больных РМЖ чаще всего протекала в инаппарантном и гиперферментемическом варианте - общая частота регистрации этих вариантов у указанного контингента онкологических больных составила более 90%.

При этом соотношение разных клинико-патогенетических вариантов течения ВГС-инфекции у инфицированных ВГС больных РМЖ не имело выраженного отличия от такового у инфи-

цированных больных ГБ и существенно отличаться от такового у здоровых взрослых лиц из контрольной группы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 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 азербайдж. медицины, 2014, N.3, с.39-42;
2. Рагимзаде С.Э., Рагимов А.А., Мамедова Т.Н., Джавадзаде С.Н. Серологические маркеры инфицирования вирусом гепатита С среди женщин, больных раком молочной железы, живущих в Азербайджане. // Биомедицина, 2014, N.3, с.16-18;
3. Рагимов А.А. Трансфузионные вирусные гепатиты у онкологических больных. Автореф.... дисс. канд. мед. наук. Баку, 2005;
4. Мамедова Т.Н., Рагимзаде С.Э., Мамедов М.К. Патогенетические особенности развития инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком молочной железы. // Современные достижения азербайдж. медицины, 2014, N.4, с.36-39;
5. Kuntz E., Kuntz H. Hepatology. Berlin: Springer, 2006;
6. Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Михайлов М.И. Патогенетическая характеристика инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Современные достижения азербайдж. медицины, 2011, N.2, с.20-25;
7. Мамедов М.К. Вирусный гепатит С. Баку: Элм, 2010;
8. 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.

#### SUMMARY

**Clinical and pathogenetical variant of the course of infection caused with hepatitis C virus among women with breast cancer**  
**R.Zeinalov, M.Mamedov, S.Rahimzadeh, T.Mamedova**

*National Center of Oncology, Baku*

The authors carried out serological and molecular genetical testing of blood serum of 217 women with breast cancer (BC) and infected with hepatitis C virus (HCV). Investigation was done for determination pathogenic peculiarities of infection development at patients with BC.

It was demonstrated that the infection among BC patients characterized with decreased frequency of HCV spontaneously elimination and increased frequency of HCV-infection reproductive form development.

Поступила 25.11.2014

## Оценка эффективности разных программ противовирусного лечения больных хроническим гепатитом С, включающих лекарственные препараты рекомбинантных и пегилированных интерферонов

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

Хотя лекарственные препараты рекомбинантных альфа-интерферонов (р-ИФН) в Азербайджане для лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС) эпизодически применялись еще в середине 90-х гг XX в, научно обоснованный выбор рациональной программы лечения этих больных с учетом генотипа вируса гепатита С (ВГС) стал возможен лишь с 1998 г, когда в одной из лабораторий г.Баку стал применяться метод определения генотипной принадлежности ВГС [1, 2].

С того времени лечение больных ХГС осуществлялось путем регулярного введения одного из препаратов р-ИФН в дозе 3-5 млн МЕ в режиме "трижды в неделю" - лечение у больных ХГС, вызванным ВГС 1-го генотипа продолжалось 48 недели, а у больных ХГС, вызванным другими генотипами этого вируса - в течение 24 недель. Во всех случаях введение препарата р-ИФН проводили на фоне ежедневного перорального приема рибавирина, суточная доза которого определялась в зависимости от массы тела пациентов и колебалась от 800 до 1200 мг [3].

Ретроспективно оценивая эффективность данного подхода к антивирусной терапии больных ХГС, вновь рассмотрим результаты, полученные в ходе наблюдений, проведенных с нашим участием в период 1998-2004 гг в отделении гастроэнтерологии Центральной больницы неф-

тяников и приемном отделении Национального центра онкологии. Учитывая, что основные результаты этого наблюдения уже проанализированы и обобщены [4], ниже мы ограничимся лишь их общей характеристикой.

В упомянутом наблюдении противовирусную терапию по описанной выше программе получили 237 первичных (т.е. ранее не получавших какую-либо противовирусную терапию) больных ХГС, которые были разделены нами на две группы. В 1-ю из них входили 138 больных ХГС, вызванным ВГС 1-го генотипа. Вторая группа была представлена 99 больными ХГС, вызванным ВГС 2-го или 3-го генотипов.

Эффективность лечения этих больных оценивали по выраженным в процентах величинам "устойчивого биохимического ответа" (УБО) и "устойчивого вирусологического ответа" (УВО), отмеченных после завершения лечения. Эти показатели у перечисленных выше групп пациентов представлены в таблице 1.

Из представленных в этой таблице цифровых показателей следует, что УВО был отмечен лишь примерно у половины больных ХГС, причем у больных ХГС, вызванным ВГС 1-го генотипа этот показатель оказался заметно ниже, чем у больных ХГС, вызванным вирусами других генотипов. Разница между этими показа-

**Таблица 1. Результаты лечения больных ХГС по программе "р-ИФН + рибавирин" (данные получены в период 1998-2004 гг)**

Число больных	Средний возраст	Генотип ВГС	Длительность ПВТ	Средний УБО	Средний УВО
138	30,4 лет	1	48 нед	68,9±3,9%	45,7±4,2%
99	29,2 лет	2 или 3	24 нед	81,8±3,8%	61,2±4,9%
237	(все больные ХГС)			74,3±2,8%	52,6±3,2%
Сокращения: УБО - устойчивый биохимический ответ; УВО - устойчивый вирусологический ответ					

**Таблица 2. Результаты лечения больных ХГС по программе "пегасис + рибавирин" (данные получены в период 2001-2009 гг)**

Число больных	Средний возраст	Генотип ВГС	Длительность ПВТ	Средний УБО	Средний УВО
351	33,2 лет	1	48 нед	80,3±2,1%	56,3±2,6%
203	31,0 лет	2 или 3	24 нед	90,2±2,1%	76,8±3,0%
554 (все больные ХГС)				83,9±1,6%	63,8±2,0%
Сокращения: УБО - устойчивый биохимический ответ; УВО - устойчивый вирусологический ответ					

телями сохраняли статистически устойчивый характер в интервале  $p < 0,05$  ( $t=2,40$ ).

Заметим, что приведенные выше показатели эффективности противовирусной терапии больных ХГС не имели существенного отличия от аналогичных показателей, приведенных в специальной литературе, изданной в тот период [5].

Отмечая это обстоятельство, мы должны подчеркнуть, что начиная с 2000 г для лечения больных ХГС в Азербайджане расширялось применение пегилированных препаратов интерферона (ПЭГ-ИФН), которые вводились пациентам в сочетании с пероральным приемом рибавирина [6]. В частности, учитывая фармакокинетические преимущества пегасиса перед пегинтроном [7], мы лечение больных ХГС проводили, используя преимущественно пегасис.

Оценивая эффективность комбинированных программ лечения больных ХГС, включавших пегасис, уместно вспомнить результаты, полученные в ходе осуществленного нами в период 2001-2009 гг клинического наблюдения за группой первичных больных ХГС, получивших комбинированное лечение по программам, включающих пегасис и рибавирин. Эти больные были разделены нами на 2 группы. Первая из них была представлена 351 больными ХГС, вызванным ВГС 1-го генотипа, а вторая группа - 203 больными ХГС, вызванным ВГС 2-го или 3-го генотипов.

Как видно из этой таблицы, УВО у больных ХГС, вызванным ВГС 2-го и 3-го генотипов оказался заметно выше аналогичного показателя, отмеченного у больных ХГС, вызванным вирусом 1-го генотипа, а различие между ними оставалось статистически значимым в интервале  $p < 0,01$  ( $t=5,15$ ).

В то же время, средняя величина УВО, рассчитанная по результатам наблюдения за всеми 554 больными ХГС, которые получили лечение по программе "пегасис + рибавирин", составила 63,8%, что превышала аналогичный средний показатель, ранее отмеченный нами в общей группе

больных ХГС, которые получили лечение по программе "р-ИФН + рибавирин" и равный 52,6%. Отметим, что различие между этими показателями носило статистически устойчивый характер в интервал  $p < 0,05$  ( $t=2,97$ ). Данный факт позволил считать, что программа лечения ХГС, включавшая пегасис оказалась более эффективной нежели программа, в которой использовались препараты р-ИФН [8].

Таким образом, сравнивая результаты двух рассмотренных выше клинических наблюдений, можно заключить, что при лечении больных ХГС по программе, включавшей пегасис, был отмечен более выраженный терапевтический эффект, нежели при лечении этих больных по программам, включавшим препараты р-ИФН.

В то же время, придя к такому заключению, мы приняли во внимание и те наши наблюдения, в ходе которых мы в период 1999-2003 гг используя программы комбинированной терапии небольшой по численности группы больных ХГС, включавшие более интенсивный режим введения (и вводимые разовые дозы) препаратов р-ИФН, мы отмечали терапевтический эффект, который по выраженности не уступал такому при использовании программы, включавшей пегасис. В частности, регулярно на протяжении 48 недель вводя р-ИФН в разовых дозах 18-24 млн МЕ больным ХГС, вызванным ВГС 1-го генотипа, мы наблюдали УВО у 71,9% больных [4].

Это обстоятельство указывало на существование, с одной стороны, возможности, при необходимости повышения эффективности лечения, увеличивать вводимые дозы препаратов р-ИФН. С другой стороны, это же позволяет при плохой переносимости лечения пациентами, индивидуально подбирать дозы этих препаратов, приемлемые для использования у конкретных больных.

Перечисленные особенности препаратов р-ИФН составляют их известное преимущество перед пегилированными препаратами интерферонов и указывают на то, что и сегодня, в условиях повсеместного применения препаратов

ПЭГ-ИФН, они имеют шансы сохранить определенное место в терапии ХГС и, в первую очередь, в ситуациях, когда из-за плохой переносимости пациентами, приходится подбирать и использоваться низкие дозы этих препаратов.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Нагиева Н.М. Опыт применения препаратов рекомбинантных альфа-интерферонов в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С в Азербайджане. // *Здоровье*, 2012, N.1, с.122-126;
2. Керимов А.А. Вирусные гепатиты в Азербайджане: аспекты изучения и перспективы борьбы. // *Биомедицина*, 2003, N.2, с.3-8;
3. Мамедов М.К., Шапиро Б.Я. Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном. Ташкент: Юлдыз, 1999, 100 с.;
4. Мамедов М.К., Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э. О результатах применения препаратов человеческого рекомбинантного интерферона альфа для лечения больных хроническим гепатитом С. // *Биомедицина*, 2010, N.3, с.20-22;
5. Хронический вирусный гепатит. Под ред. В.В.Серова и З.Г.Апросиной. М.: Межицина, 2002, 300 с.
6. Нагиева Н.М. Препараты пегилированных альфа-интерферонов и опыт их применения в лечении больных трансфузионными гепатитами в Азербайджане. // *Здоровье*, 2012, N.3, с.162-167;
7. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, 288 с.
8. Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева П.Э., Мамедов М.К., Сафарова С.М. Отдаленные результаты лечения больных хроническим гепатитом С пегилированными альфа-2а-интерфероном в комбинации с рибавирином. // *Биомедицина*, 2010, N.4, с.20-22.

#### **SUMMARY**

#### **Estimation of effectivity of different programmes of antiviral therapy of chronic viral hepatitis C patients with application of recombinant and pegilated interferons**

**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 C 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 27.11.2014

# ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

## К 100 ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА В.М.ЖДАНОВА

### ВСПОМИНАЯ ВИКТОРА МИХАЙЛОВИЧА ЖДАНОВА

**А.А.Кадырова, М.К.Мамедов**

НИИ медицинской профилактики им.В.Ахундова,  
Национальный центр онкологии, г.Баку



Уходящий год ознаменовал дату, важную для старшего поколения вирусологов России и стран СНГ - 100-летие со дня рождения В.М.Жданова (1914-1987) - выдающегося советского ученого, внесшего существенный вклад в развитие как медицинской, так и общей вирусологии и отдавшего много сил развитию этой науки.

Сегодня науку развивают вирусологи нового поколения, которые не были знакомы с этим выдающимся человеком. Отмечая экстраординарность В.М.Жданова не только как ученого и организатора науки, но и как человека, несколько его российских учеников к Юбилею опубликовали свои воспоминания в таких научных журналах как "Вопросы вирусологии" (в 2013 г) и "Медицинская вирусология" (в 2014 г).

Учитывая, что и нам посчастливилось лично знать Виктора Михайловича, мы сочли своим

профессиональным долгом вспомнить его и отметить для молодежи его особое место в истории современной вирусологии. Мы полагаем, что моральное право представить читателю свое видение образа В.М.Жданова нам дало то, что один из авторов неоднократно встречался с ним в период учебы в аспирантуре в Институте вирусологии им.Д.И.Ивановского, а другой, избрав Виктора Михайловича научным консультантом своей докторской диссертации, в 1986-1987 гг имел с ним несколько обстоятельных научных бесед.

В.М.Жданов родился в семье сельского врача, жившей на территории современной Донецкой области Украины. Необходимый в то время для поступления в мединститут трудовой стаж он "набирает" в артели грузчиков, где вскоре становится бригадиром.

Поступив в институт в Харькове, он с отличием заканчивает обучение в 1936 г и в качестве военного врача-эпидемиолога направляется на военную службу в пограничных войсках и служит в Забайкалье и Туркмении. За этот же период он заочно заканчивает физический факультет Ленинградского университета.

Завершив военную службу в звании майора, в 1946 г он возвращается в Харьков, где защищает кандидатскую диссертацию и становится руководителем лаборатории, а вскоре и директором Харьковского НИИ микробиологии и эпидемиологии им.И.И.Мечникова.

Выполнивший первое научное исследование в студенческие годы, В.М.Жданов построил блестящую научную карьеру: уже в 1948 г защитил докторскую диссертацию, посвященную проблеме инфекционного гепатита, в 1949 г стал профессором, а в 1950 г - самым молодым (в 36 лет) член-корреспондентом Академии медицинских наук СССР.



Не менее стремительным было его продвижение по административной лестнице - с 1950 г он руководил Главным санитарно-эпидемиологическим управлением Министерства здравоохранения СССР, а далее до 1961 г являлся Главным государственным санитарным врачом и заместителем Министра здравоохранения СССР. В 1961 г его избирают действительным членом АМН СССР и он по собственному желанию становится директором Института вирусологии им.Д.И.Ивановского АМН СССР, оставаясь на этой должности до конца своей жизни.

Надо отметить, что вскоре после смерти Виктора Михайловича по настоянию его учеников и сотрудников руководимой им лаборатории физиологии вирусов, эта лаборатория была названа его именем. Остается сожалеть, что после фактического закрытия Института вирусологии им.Д.И.Ивановского в мае 2014 г (в форме его присоединения к НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи) дальнейшая судьба этой лаборатории остается неясной.

В первую очередь характеризуя В.М.Жданова как ученого, необходимо подчеркнуть то, что, по мнению современных авторитетных вирусологов, он был и остается одним из наиболее ярких представителей прогрессивной медицины и биологической науки XX в, талант и научные достижения которого вызывали восхищение его современников.

В.М.Жданов, изначально известный как крупный эпидемиолог, быстро сформировался как вирусолог, глубоко понимающий не только роль вирусов в патологии человека и животных, но и специфику природы вирусов, как живых объектов.

Именно учитывая особенности биологии вирусов и неразрывную связь вирусологии с молекулярной генетикой и биологией, он одним из первых указывал на исключительное значение последовательного расширения и совершенствования фундаментальных методов исследования для развития вирусологии. Не удивительно, что он, наряду с крупнейшими вирусологами мира, был избран пожизненным членом Президиума Международного Комитета по таксономии вирусов. Более того, обладая энциклопедическими знаниями в разных направлениях вирусологии, он внес весомый вклад в изучение ряда различных широко распространенных вирусных инфекций: вирусные гепатиты, грипп, ВИЧ-инфекция и др.

Следует подчеркнуть, что В.М.Жданов, открывший один из механизмов проникновения вирусов в клетку, разработал ряд теорий и научных концепций, часть из которых не утратила

своего значения и сегодня. К таковым надо причислить и его концепцию об интеграционной инфекции при вирусном гепатите В. Некоторые из его теорий даже сегодня еще не получили окончательного осмысления и ждут своих исследователей.

Сегодня можно говорить о том, что он обладал даром предвидения и интуитивно концентрировался на наиболее важных научных проблемах, значение которых понимали далеко не все его современники. При этом, сосредоточившись на той или иной проблеме, он всегда мог выделять главное, намечать цели исследования, систематизировать и обобщать полученные знания.

С именем В.М.Жданова связаны разработка и реализация глобальной программы ликвидации оспы на Земле. Именно он предложил и дал научное обоснование этой программы, а в 1958 г (совместно с академиком М.А.Морозовым и профессором В.И.Вашковым) представил ее на 11-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. В дальнейшем он активно участвовал в реализации этой программы, которая, как известно, была триумфально завершена в 1980 г. когда ВОЗ объявила о полной ликвидации натуральной оспы в глобальном масштабе.

Роль В.М.Жданова оказалась неоценимой и в отношении его личного вклада в борьбу с ВИЧ-инфекцией. Дело в том, что руководство бывшего СССР полагало, что эта инфекция не представляет собой какой-либо угрозы для страны, поскольку в Советском Союзе не могло быть условий для распространения этой инфекции. В.М.Жданов первым осознал, что эта инфекция таит в себе большую опасность для всего мира и вопреки официальной позиции государства еще в 1985 г высказал в печати мнение о том, что ВИЧ-инфекция опасна для населения всех стран мира независимо от политического строя и уровня экономического развития и упомянул о первых случаях заболевания СПИД среди гражданах СССР.

Сегодня мы знаем, что именно благодаря высокому научно-международному авторитету В.М.Жданова, его активная позиция по данному вопросу, хотя и подверглась в то время беспощадной критике, в итоге побудила правительство бывшего СССР принять предложение ВОЗ о международном сотрудничестве в области борьбы с ВИЧ-инфекцией. Важное значение такого сотрудничества как для России, так и для ряда других стран проявилось намного позже.

И, наконец, в этом же контексте, нельзя не вспомнить провидческий прогноз В.М.Жданова

о том, что гепатит В сохранит свое значение и в XXI в. Хотя, отметим, что к середине 80-х гг минувшего века после первых эпидемиологически значимых успехов вакцинации против гепатита В у многих ученых возникло ощущение, что эта инфекция, как и оспа, может быть ликвидирована в мировом масштабе. Лишь В.М.Жданов с определенностью указал на то, что вирус гепатита В, способный к интеграции своего генома с клеточной ДНК, способен вызывать персистирующие формы инфекции, актуальность лечения которых сохранится многие десятилетия. И действительно, через много лет на повестке дня по-прежнему стоят вопросы о реактивации этого вируса и развитии скрытого гепатита В.

Говоря о В.М.Жданове как об ученом, полностью описать все его научное наследие и охарактеризовать его вклад в вирусологию, довольно сложно, поэтому мы ограничимся всего несколькими позициями.

Во-первых, он оставил нам целый ряд книг и монографий, перечень которых занял бы несколько страниц. Особого упоминания заслуживают фундаментальные учебные руководства по медицинской вирусологии (1966 и 1982 годов), на которых учились практически все ныне работающие в России и странах СНГ вирусологи старшего и среднего поколений. Несомненным апофеозом научного творчества Виктора Михайловича стали изданные уже после его смерти монографии "Происхождение вирусов" (1990) и "Молекулярные основы патогенности вирусов" (1991). Более того, имя В.М.Жданова было внесено в список авторов "Руководства по медицинской вирусологии", изданного учеными Института вирусологии им.Д.И.Ивановского в 2013 г.

И что важно, большинство книг В.М.Жданова, в том числе, написанные им полвека назад, не утратили своего научно-практического значения и сегодня - они остаются важными теоретическими источниками, которые питают современную науку о вирусах и их роли в развитии болезней. Нельзя не отметить и предназначенные для широкой аудитории научно-популярные книги В.М.Жданова, в которых талантливо просто и захватывающе описаны сложнейшие биологические процессы, связанные с миром микробов.

Во-вторых, В.М.Жданов щедро делился знаниями и опытом с молодыми учеными. В итоге он подготовил большую школу вирусологов, среди которых как видные ученые - академики и профессора, работающие в разных странах и возглавляющие крупные научные учреждения и коллективы, так и врачи, вносящие посильный

вклад в борьбу с вирусными заболеваниями.

В науке он был неформальным лидером, способным своим примером, знаниями, авторитетом и энтузиазмом консолидировать не только своих учеников, но и работавших с ним зрелых ученых. В памяти учеников и коллег он остался как человек, обладавший беспрецедентно мощным интеллектом и твердым характером.

Вспоминая его как крупного вирусолога, уместно затронуть и очень интересный вопрос о том, каким был В.М.Жданов "вне вирусологии".

Отвечая на этот вопрос, почти все ученики Виктора Михайловича единодушно отмечали то, что его яркая интеллектуальность удивительным образом сочеталась с очень интересной и многогранной личностью, обладавшей богатым внутренним миром.

Его эрудиция не знала границ - он хорошо разбирался во многих областях медицины (к примеру, один из авторов этих строк лично убедился в широкой осведомленности Виктора Михайловича в деталях не только теоретической, но и клинической онкологии) и даже фундаментальных наук (в период службы в армии он заочно закончил физический факультет Ленинградского университета). Он живо интересовался новой техникой, хорошо знал классическую философию и историю, серьезно увлекался филателией и занимался фотографией.

Кроме того, он разбирался в живописи и был большим любителем театра, хорошо знал и любил музыку. Известно, что будучи студентом, он подрабатывает тапером в немо кино. Один из авторов этой статьи был свидетелем его обширных познаний в национальной музыке, в частности в знании мугамов. Так, приехав в 1982 г в г.Баку в качестве участника Всесоюзного съезда эпидемиологов, он выразил желание послушать мугам, что не могло не вызвать нашего удивления. Однако, оказалось, что Виктор Михайлович еще и большой знаток и любитель мугамов. После концерта, который он слушал с огромным интересом, буквально внимая каждой ноте, он искренне восхищался исполнением и говорил о том, что считает азербайджанский мугам одним из величайших достижений человечества.

Завершая этот краткий очерк об великом ученом Викторе Михайловиче Жданове, хочется вспомнить известный афоризм о том, что ученый живет в последующих поколениях только тогда, когда его открытия востребованы современной наукой. Очевидно, что этот афоризм в полной мере может быть отнесен к академику В.М.Жданову.

## ПАМЯТИ Г.М.БЕКИР-ЗАДЕ



26 октября 2014 г. отечественные биохимия и онкология понесли тяжелую утрату - скончалась Гюльназ Мамед кызы Бекир-заде, известный ученый, доктор медицинских наук, профессор, академик Международной экоэнергетической академии (МЭА), заведующая кафедрой "лабораторное дело" Азербайджанского института усовершенствования врачей им.А.Алиева (АзГИУВ), Главный специалист и председатель комиссии Министерства здравоохранения Азербайджанам по сертификации врачей по "лабораторной диагностике".

Она родилась в 13 октября 1939 г в г.Баку в семье педагогов. В 1957 г с серебрянной медалью окончила среднюю школу N.150 в г. Баку и поступила на санитарно-гигиенический факультет Азербайджанского медицинского института им.Н.Нариманова (АМИ).

Закончив его в 1963 г, она получила диплом врача с отличием. Уже в 1964 г она поступила в очную аспирантуру при Институте биохимии АН Украины, где подготовила и в

1967 г защитила диссертацию "Данные по изучению амидного азота в гладких мышцах" на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

С 1967 г по 1968 г она работала лаборантом в секторе физиологии АН Азербайджана, а с 1968 г по 1969 г - старшим научным сотрудником центральной научно-исследовательской лаборатории в АМИ. В 1969 г она поступает на должность ассистента кафедры "Клиническая лабораторная диагностика, патофизиологии и паразитологии" в АзГИУВ. В 1981г она была направлена в научную командировку в Москву в отделение парентерального питания Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР. Здесь она провела исследование, посвященное изучению особенностей обмена витаминов и углеводов у онкологических больных и в 1986 г защитила докторскую диссертацию "Роль тиамин в нарушении регуляции углеводного обмена при злокачественных новообразованиях".

Вернувшись в Баку она работает на кафедре "Клиническая лабораторная диагностика" АзГИУВ сначала доцентом, а вскоре в 1986 г становится заведующей этой кафедрой, оставаясь на этой должности до конца жизни (в 2009 г она переименована в кафедру "Лабораторное дело"). В 1988 г ей было присвоено ученое звание профессора по упомянутой кафедре.

Кроме того, с момента организации диссертационного совета по шифрам "онкология" и "лучевая диагностика и терапия" при Национальном центре онкологии в 1994 г и вплоть до конца жизни она являлась членом и заместителем председателя этого совета. В 2001 г она была избрана действительным членом МЭА по биохимии.

Г.М.Бекир-заде являлась превосходным специалистом в своей области и прекрасным педагогом. Она щедро делилась своими знаниями и большим опытом не только со своими сотрудниками и приходившей на кафедру молодежью, но и оказывала всяческую помощь другим лабораториям и консультировала находящихся на рабочем месте сотрудников других кафедр и лабораторий.

Она успешно совмещала свою деятельность по подготовке врачей из всех регионов Азербайджана с плодотворной научной деятельностью. Ею было подготовлено 5 кандидатов наук. Она автор более сотни опубликованных работ по биохимии, иммунологии и другим вопросам лабораторной диагностики и изданных 4 руководств для врачей. Пятое учебное пособие, подготовленное ею еще при жизни, ныне готовится к изданию ее коллегами.

Добрую память о Гюльназ-ханум, об ученом, педагоге и человеке навсегда сохранят не только ее коллеги и ученики, но и все, кто ее знал.

*Редакционная коллегия*

## *О присуждении нобелевской премии в 2014 г*

В 2014 г Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена "за изучение нейрофизиологических механизмов ориентации в пространстве" норвежским ученым Эдварду Мозеру (Edvard Moser) и Мэй-Бритт Мозер (May-Britt Moser) из Института нейрофизиологии и Центра биологии памяти при Норвежском университете науки и технологии, а также американскому неврологу Джону О'Кифу (John O'Keefe), работающему в колледже Университета Лондона.

Изучая как мозг воспринимает и запоминает ориентацию тела в пространстве, супруги Мозеры открыли grid-нейроны (клетки-решетки), расположенные в энторинальной области коры головного мозга. Эти клетки образуют универсальную картографическую систему, позволяющую млекопитающим найти свое место в любом ландшафте.

Дж. О'Киф открыл в гиппокампе нейроны "места", которые функционируют по принципу внутреннего GPS-навигатора: поместив подопытных крыс в коридор, исследователь смог определить точное местоположение животного по активности отдельных клеток.

---