

СОДЕРЖАНИЕ

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 2, 2012 г.

*Обзоры*

*М.К.Мамедов*  
Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В: клинико-патогенетический полиморфизм хронического вирусного гепатита В, как причина плюрализма стратегии ведения и лечения больных.....3

*Оригинальные статьи*

*С.М.Сафарова, Р.М.Абдуллаев, Ф.Р.Махмудов, А.А.Гулиева*  
Наш опыт клинического применения задаксина в комбинированной терапии хронических бактериальных инфекций.....14

*Р.К.Таги-заде, С.А.Алифаттахзаде, М.К.Мамедов*  
Результаты молекулярно-генетического исследования сывороток крови больных талассемией, серопозитивных в отношении вируса гепатита С.....18

*Краткие сообщения*

*А.Р.Абдурагимов*  
Эпидемиологическая характеристика заболеваемости раком пищевода в Аранском экономическом регионе Азербайджанской Республики.....21

*Г.К.Садыбакасова*  
Внутриутробное инфицирование при цитомегаловирусной инфекции.....23

*История биомедицины*

*М.К.Мамедов*  
Учение об эпидемическом процессе, как идеологическая основа развития эпидемиологии инфекционно-паразитарных болезней.....25

CONTENTS

"BIOMEDICINE" journal, No 2, 2012

*Reviews*

*M.Mamedov*  
Chronic hepatitis B viral infection: clinical and pathogenetical polymorphism of chronic viral hepatitis as a reason of pluralism of strategies of management and treatment of patients.....3

*Original articles*

*S.Safarova, R.Abdullayev, F.Makhmudov, A.Guliyeva*  
Our experience of thymosin-alpha1 clinical application in combined therapy of chronic bacterial infections.....14

*R.Tagi-zadeh, S.Alifattakhzadeh, M.Mamedov*  
Results of molecular genetic testing of blood serums of thalassemia patients seropositive to hepatitis C virus.....18

*Brief communications*

*A.Abduragimov*  
Epidemiological characteristic of morbidity with esophagus cancer in Aran economical region of Azerbaijan Republic.....21

*G.Sadybakasova*  
Intranatal contamination at cytomegalovirus infection.....23

*History of biomedicine*

*M.Mamedov*  
The doctrine about epidemic process, as ideological basis of infectious and parasitic diseases epidemiology development.....25

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В: клиничко-патогенетический полиморфизм хронического вирусного гепатита В, как причина плюрализма стратегии ведения и лечения больных

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

С точки зрения большинства клиницистов, занятых лечением больных хроническим гепатитом В (ХГВ), важнейшей особенностью этого заболевания считается необычайно широкий выраженный клиничко-патогенетический полиморфизм, в основе которого лежит мультивариантность естественной эволюции и исходов хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ) [1].

Особо подчеркнем, что сегодня именно эта особенность ХГВ остается важнейшим препятствием на пути к разработке единой унифицированной стратегии противовирусной терапии (ПВТ) больных ХГВ, а современная доктрина лечения этих больных предусматривает применение в отношении этих больных двух подходов использования противовирусных препаратов (ПВП), существенно отличающихся друг от друга не только по целям, но и продолжительности и спектру используемых ПВП и потому часто называемых "стратегиями" ПВТ [2].

Учитывая исключительно важное значение проблемы рационального и научно обоснованного применения этих стратегий ведения и лечения больных ХГВ, в настоящем сообщении, адресованном в первую очередь практическим врачам, мы, кратко остановившись на истоках формирования и развития каждой из этих стратегий, рассмотрим основное содержание современной концепции ПВТ, применяемой при ХГВ.

В первую очередь, отметим, что теоретические основы первой в хронологическом от-

ношении стратегии ПВТ больных ХГВ были заложены еще в начале 80-х гг XX в на основе опубликованных в тот период данных о том, что ХГВ можно излечить, вводя больным на протяжении нескольких месяцев препараты природного или рекомбинантного человеческого интерферона (ИФН) [3].

Идеологическая основа этой стратегии ПВТ хорошо согласовывалась с устоявшимися взглядами на этиотропное лечение инфекционных заболеваний, поскольку используемый курс лечения при ХГВ имел четко очерченную во времени продолжительность и вполне конкретную конечную цель - элиминацию ВГВ из организма [4]. Соответственно, ХГВ по традиции рассматривался как хроническое прогрессирующее, но в принципе курабельное инфекционное заболевание [5].

В то же время, в ходе клинических наблюдений выяснилось, что у части больных ХГВ после успешно проведенной ПВТ развивались рецидивы и, в итоге, частота стойкого эффекта после применения препаратов ИФН у больных ХГВ, в среднем, не превышала 40%.

Кроме того, такая терапия часто сопровождалась широким спектром побочных эффектов, которые в части случаев носили тягостный и труднопереносимый больными характер и не позволяли завершить курс лечения. Однако, несмотря на это, в силу отсутствия альтернативных методов лечения ХГВ, применение препаратов ИФН продолжалось [6].

Таблица. Предикторы лучшей курабельности ХГВ

Параметры пациентов	возраст менее 40 лет; женский пол, принадлежность к европеоидной расе; низкий индекс массы тела; отсутствие в анамнезе алкоголизма; наличие в анамнезе недавно перенесенного клинически манифестного острого гепатита В; инфицирование ВГВ уже в зрелом возрасте
Параметры болезни	отсутствие гистологических признаков цирроза печени; умеренно повышенная активность аминотрансфераз и гамма-глутаминтранспертидазы; инфицирование не ранее, чем за 3-4 лет до момента начала ПВТ
Параметры инфекции	наличие в крови HBeAg или anti-HBe; низкая вирусная нагрузка; относительно низкий уровень билирубина в крови; высокий уровень в крови циркулирующих иммунных комплексов; отсутствие серологических маркеров инфицирования вирусами других гепатитов и ВИЧ

При этом, в клинических условиях предпринимались эмпирические попытки повышения эффективности такого лечения путем эскалации вводимых доз препаратов ИФН, применения режимов их более частого и более продолжительного введения, а также тактики иммунного "рикошета". Однако эти подходы, повышая частоту регистрации признаков непосредственного результата ПВТ, позволили лишь незначительно повысить ее конечную эффективность [2]. Вместе с тем, эти наблюдения сыграли важную роль в осознании зависимости результатов ПВТ от целого ряда особенностей как самих пациентов, так и заболевания и вызвавшего его вируса.

В частности, именно в ходе этих наблюдений были не только определены оптимальные дозы препаратов ИФН и продолжительность ПВТ, при которых при минимальных побочных эффектах лечения отмечался наиболее стабильный терапевтический эффект, но и разработан комплекс объективных (биохимических, вирусологических и морфологических) критериев оценки этого эффекта, широко используемых и сегодня.

Кроме того, анализ и обобщение клинического материала, полученного в этих наблюдениях обнаружил, что частота регистрации терапевтического эффекта ПВТ зависела от целого ряда параметров, характеризующих как самих пациентов, так и особенности инфекции.

В итоге были эмпирически идентифицированы, так называемые "предикторы лучшей курабельности" или "ответа на лечение" (therapy response predictors) - каждый их предикторов являлся фактором, наличие ко-

торого в определенной степени повышало эффективность ПВТ [7]. В таблице представлены те основные предикторы, которые были идентифицированы уже в начале 90-х гг прошлого века.

"Открытие" прогностической роли предикторов курабельности показало, что больные ХГВ гетерогенны не только в отношении клинико-патогенетических форм и стадий болезни и степени выраженности патологического процесса в печени, но и преморбидных особенностей их организма и его состояний. Стало очевидным, что такая гетерогенность является одной из причин различной эффективности одних и тех же программ лечения у разных больных.

Надо отметить, что с 1993 г для лечения больных ХГВ начала использоваться комбинированная ПВТ, которая наряду с препаратами включала ламивудин (ЛАМ) - структурный аналог пиримидинового нуклеозида, ранее нашедший применение в лечении больных с ВИЧ-инфекцией. Однако и комбинированная ПВТ обеспечила лишь незначительное увеличение частоты регистрации стабильного лечебного эффекта и не позволила принципиально изменить ситуацию к лучшему. В итоге, возможности ПВТ по-прежнему оставались ограниченными [8].

Отметим, что надежды, возлагавшиеся на препараты пегилированных ИФН (ПЭГ-ИФН), как на средство, способное повысить эффективность ПВТ больных ХГВ, не оправдались - уже в ходе проведенных в самом конце 90-х гг клинических испытаний выяснилось, что с их помощью удастся лишь незначительно повысить эффективность ПВТ [9].

К концу 90-х гг XX в было признано, что этиотропное лечение (в том числе, включающее применение ЛАМ) даже "идеальных" пациентов, т.е. имеющих "полный набор" предикторов курабельности может лишь повысить шансы на получение стабильного терапевтического эффекта, но не гарантирует их полное излечение [10].

На этой основе стало формироваться представление о том, что возможности ПВТ препаратами ИФН или ПЭГ-ИФН, применяемых даже в комбинации с ЛАМ ограничены неким "барьером", позволяющим получить стабильный терапевтический эффект в форме элиминации ВГВ и развития сероконверсии HBsAg на anti-HBs, в среднем, не более, чем у половины больных ХГВ, получивших такую ПВТ.

При этом среди причин недостаточно высокой эффективности ПВТ рассматривались: 1) возможность интеграции вирусной ДНК с геномом инфицированных клеток и ее присутствие в ядрах гепатоцитов в высокоустойчивой форме сверхскрученной ковалентно замкнутой молекулы (cccDNA); 2) репродукция и персистенция ВГВ в тканях, малодоступных для проникновения антител, ИФН и ЛАМ и 3) индивидуальное несовершенство развития иммунного ответа, неспособного эффективно ограничивать репродукцию ВГВ [11].

Приним во внимание практическую невозможность с помощью существующих средств устранить эти причины, многие исследователи пришли к заключению о том, что добиться полной эрадикации ВГВ у всех больных ХГВ с помощью ПВТ на основе препаратов ИФН едва ли возможно. Это означало, что такая терапия может обеспечить выздоровление лишь части этих больных, а примерно у половины больных перспективы ее применения представляются сомнительными.

При этом, выяснилось, что к важнейшим категориями таких больных являются больные HBeAg-негативным ХГВ и ХГВ, вызванным ВГВ генотипа D и даже A, а также больные с высоким уровнем виремии и низкой активности сывороточных аминотрансфераз [12].

Кроме того, в силу того, что любые препараты ИФН оказывают иммуностропное воздействие, указанная стратегия ПВТ оказалась неприемлемой при лечении больных с декомпенсированным циррозом печени (ЦП), больных с рецидивами ХГВ, развившимися после трансплантации печени и больных с аутоиммунной патологией. И наконец, при длительном применении препаратов ИФН ощутимо повышался риск развития побочных токсических эффектов лечения, что в принципе лимитировало продолжительность лечения этими препаратами и, в первую очередь, у достаточно многочисленной группы пациентов с относительными и особенно абсолютными противопоказаниями к назначению препаратов ИФН [13].

С учетом этих обстоятельств становилось все очевиднее, что ПВТ на основе препаратов ИФН характеризуется ограниченностью не только эффективности, но и области применения. Признание этого факта указывало на необходимость разработки такой стратегии ПВТ, которая позволила бы лечить тех больных ХГВ, которых имели низкие шансы на излечения препаратами ИФН [14, 15].

Однако в конце XX в единственную альтернативу интерферонотерапии больных ХГВ мог составить пероральный прием ЛАМ в режиме монотерапии - первоначально такое лечение, считавшееся паллиативным, проводилось, в основном, лишь пациентам с признаками начавшегося ЦП, которым введение препаратов ИФН было противопоказано из-за угрозы быстрого развития печеночной недостаточности.

Накопленный к этому моменту опыт такой терапии показывал, что при регулярно приеме ЛАМ у значительной части больных происходило быстрое снижение уровня вирусной ДНК и нормализация активности аминотрансфераз и состояния больных [16].

Вместе с тем, эффект сохранялся только на фоне приема ЛАМ, а вскоре после прекращения приема ЛАМ терапевтический эффект у значительной части пациентов быстро утрачивался. Потому для сохранения устойчивого эффекта приходилось использоваться программы длительного (многочесячного)

применения ЛАМ [17].

Длительный прием ЛАМ позволял получить стабильный эффект у части больных ХГВ, причем, величина последней возрастала по мере увеличения продолжительности приема препарата. Так, после приема ЛАМ такой эффект возрастал, в среднем, от 20% при лечении в течение 1 года до 50% при лечении в течение 5 лет. При этом, примерно у половины пациентов, в том числе, у больных, не "ответивших" на прием ЛАМ, уже через год было отмечено улучшение гистологической картины ткани печени. Такое действие ЛАМ, вместе с отсутствием у него реактогенности и способности вызывать серьезные побочные токсические эффекты, позволяло использовать его, в первую очередь, в качестве ПВП, применение которого обеспечивало замедление трансформации хронического гепатита в ЦП [18].

Однако широкому и длительному применению ЛАМ в упомянутом качестве препятствовало то, что его продолжительный прием индуцировал мутации в гене вирусной полимеразы, приводящие к формированию резистентности ВГВ к действию ЛАМ и резкому снижению терапевтического эффекта, а в итоге, к обострению заболевания. Частота возникновения таких мутаций возрастала с увеличением используемых доз ЛАМ и, главное, по мере увеличения продолжительности лечения - в среднем она составляла 10% уже через 6 месяцев лечения и достигала 70% через 5 лет лечения [9].

Появление клинико-лабораторных признаков развития резистентности к ЛАМ и, главное, возрастание вирусной нагрузки в процессе лечения, ставило серьезный вопрос о прекращении лечения или же о его продолжении с надеждой на элиминацию ВГВ, но с риском развития обострений заболевания, в том числе, более агрессивных и устойчивых к ПВТ.

В связи с изложенным выше, необходимо подчеркнуть, что опыт применения ЛАМ имел важное идеологическое значение в дальнейшем развитии подходов к ПВТ больных ХГВ, поскольку именно на его основе стало формироваться представление о воз-

можности снижении интенсивности происходящих в печени патологических процессов и снижении риска формирования ЦП и, по всей вероятности, рака печени, с помощью продолжительной лекарственной терапии средствами, обеспечивающими стойкое подавление репродукции ВГВ в печени [14].

В частности, этот опыт показал, что при наличии фармакологических аналогов ЛАМ, обладавших менее выраженной способностью инициировать формирование лекарственной устойчивости ВГВ, на основе их длительного применения может быть создана новая весьма перспективная стратегия ПВТ больных ХГВ, основанная на длительном, а возможно пожизненном, приеме этих препаратов, который сможет обеспечить улучшение гистологических изменений в печени и остановку или, по меньшей мере, существенное замедление процесса формирования ЦП и, таким образом, увеличение продолжительности жизни больных ХГВ [19, 20, 21].

Первым из таких аналогов ЛАМ стал адефовир, клинические испытания которого начались в 1998 г. Этот ПВП обладал противовирусной активностью, не уступающей таковой у ЛАМ, но индуцировал развитие лекарственной устойчивости значительно медленнее ламивудина, что и составляло его важнейшее достоинство [9].

Появление адефовира не только стимулировало дальнейший направленный поиск синтетических ПВП, активных в отношении ВГВ и свободных от недостатков ЛАМ и, главное, не вызывавших быстрого формирования резистентности ВГВ к этим ПВП, но и позволило сформулировать основные теоретические положения "новой" стратегии ПВТ больных и конкретно очертить ее цели и задачи.

Теоретическое подоплека такой стратегии может быть выражена четырьмя основными положениями.

1. Существуют, категории больных ХГВ, у которых добиться элиминации ВГВ и излечения (подтвержденных сероконверсией HBsAg на anti-HBs) с помощью ПВТ препаратами ИФН (в том числе, препаратами

ПЭГ-ИФН) в настоящее время практически не представляется возможным, а также категории больных ХГВ, для лечения которых этими же препаратами имеет серьезные противопоказания.

2. У больных ХГВ при отсутствии этиотропного лечения отмечается более или менее быстрое прогрессирование ХГВ, которое может привести к развитию печеночной недостаточности, а в обозримом будущем - ЦП и, возможно, гепатоцеллюлярного рака печени.

3. Продолжительный непрерывный прием пероральный ПВП, способных подавлять репродукцию ВГВ и сохранять ее интенсивность на минимальном уровне. Благодаря этому значительно замедляется развитие иммуно-воспалительного, дезинтегративно-некротического и фиброцирротического процессов в печени, что становится основой продолжительной клинико-морфологической ремиссии болезни, снижения показателя летальности среди больных ХГВ и длительного сохранения качества их жизни на приемлемом уровне.

4. Длительное (в течение нескольких лет) и непрерывное проведение такой ПВТ, обеспечивающей постоянное подавление репродукции ВГВ в организме у части больных ХГВ может, в итоге, обеспечить элиминацию вируса и выздоровление.

Обоснованность теоретических положений "новой" стратегии ПВТ получила подтверждение после появления новых ПВП, пригодных для проведения такого лечения. Таковыми стали синтезированные на основе структурных аналогов нуклеозидов/нуклеотидов. В 2005-2006 гг с этой целью начали применяться "энтекавир" и "телбивудин", а в дальнейшем "тенофовир", "клевудин" и "эмтрицитабин" [2, 22].

Все эти ПВП характеризуются высокой избирательностью действия, и вытекающими из этого отсутствием клинически существенных побочных эффектов даже при многолетнем применении, а также хорошей переносимостью и удобством перорального приема.

Они не стимулируют иммуноопосредо-

ванный цитолиз инфицированных гепатоцитов и потому практически не инициируют цитолитические кризы и могут использоваться для лечения больных с уже развившимся ЦП и у больных, ранее перенесших трансплантации.

Выраженность противовирусного действия этих ПВП сопоставима с таковой у препаратов ПЭГ-ИФН и более высока при лечении НВеAg- негативного ХГВ. На эти ПВП "отвечают" более, чем две трети первичных больных ХГВ, тогда как при их лечении препаратами ПЭГ-ИФН этот показатель почти в 2 раза ниже. Более того, "ответ" на лечение этими ПВП развивается гораздо быстрее и значительно более выражен, чем при лечении ПЭГ-ИФН.

Вместе с тем, обладая более высокой, чем у ЛАМ, противовирусной активностью, тем не менее, эти ПВП, используя для лечения больных ХГВ, как и ЛАМ, не обеспечивают получение устойчивого во времени вирусологического ответа, а главным фактором, определяющим эффективность такого лечения является его продолжительность. Поэтому для достижения такого эффекта все эти ПВП должны применяться неопределенно долго - прекращение их приема у большинства больных ведет к рецидиву болезни.

При этом "новые" ПВП выгодно отличаются от ЛАМ значительно менее выраженной способностью инициировать развитие лекарственной резистентности ВГВ и, соответственно более медленной утратой эффективности в процессе длительного применения. Для сравнения отметим, что согласно данным литературы, относительный риск формирования устойчивости к ПВП через 5 лет непрерывного применения составляет: для адефовира - 29%, для телбивудина - около 3%, для энтекавира - около 1% и лишь для тенофовира - 0% [22].

Данное достоинство указанных ПВП позволяло применять их на протяжении нескольких лет без ощутимого снижения их терапевтической эффективности.

Но поскольку при этом риск развития перекрестной лекарственной устойчивости к этим ПВП все же не исключался, такую воз-

возможность приходилось учитывать при выборе "разделении" на препараты "1-ой" и "2-й" линии терапии, что при необходимости позволяло решать вопрос смены одного ПВП на другой. К примеру, телбивудин не должен был использоваться для лечения больных с устойчивостью к ЛАМ и потому должен быть использован только на "1-й" линии [23].

Новые перспективы совершенствования ПВТ, проводимой ПВП из группы аналогов нуклеозидов наметились после идентификации тех мутаций ВГВ, которые ведут к возникновению резистентности к тому или иному или же одновременно к нескольким ПВП и, особенно, после разработки доступных лабораторных методов ранней (доклинической) оценки чувствительности ВГВ к конкретным ПВП.

Благодаря этим методам, на смену эмпирическому подбору ПВП для каждого пациента пришел генотипический подход, основанный на накопленных данных о мутациях (наиболее часто возникающих в гене вирусной полимеразы), которые приводят к формированию резистентности. Доклиническое определение вариантов ВГВ с мутировавшими генами, связанными с лекарственной резистентностью, оказалось весьма ценным подходом, применение которого позволило снизить риск обострения заболевания при неэффективной терапии.

Для пациентов с высоким риском прогрессирования инфекций весьма существенным стало раннее выявление таких вариантов вирусов как до начала лечения, так и в процессе его проведения [24, 25].

Реальность преимуществ подхода, основанного на продолжительном назначении больным ХГВ ПВП, относящихся к аналогам нуклеозидов, подтвердилась уже в первых клинических наблюдениях. Соответственно, уже к 2006 г, судя по опубликованным рекомендациям американских специалистов, этот подход большинство исследователей признало достаточно обоснованным, рассматривая его как основу самостоятельной стратегии ПВТ больных ХГВ.

Вместе с тем, эта стратегии ПВТ в идеологическом отношении вышла за границы

традиционных представлений о принципах этиотропной терапии инфекционных болезней, поскольку применение ПВП на протяжении неопределенно длительного периода или даже всей жизни вынуждало признать ХГВ болезнью, которая в принципе не поддается лекарственной терапии [21].

В этой связи заметим, что до сих пор известен лишь единственный прецедент применения использования стратегии при инфекционном заболевании - это антиретровирусная терапия у больных СПИД. Применяя ее с единственной декларируемой целью - подавление активной репродукции ВИЧ в организме, удается замедлив развитие политропных вирусиндуцированных процессов в организме, увеличить продолжительность больных СПИД, в среднем, в 2 раза [26].

Однако в отличие от ВИЧ-инфекции, ХГВ - весьма гетерогенное по клинико-патогенетическим формам заболевание, при котором добится элиминации ВГВ из организма и выздоровления больных с помощью традиционно понятной ПВТ (с использованием препаратов ИФН) можно лишь в части случаев. У остальных больных, у которых ВГВ не поддается эрадикации, ПВТ проводится с целью долговременного и максимально возможного подавления репродукции вируса в печени, на фоне которого ослабляется выраженность патологических изменений в ткани печени и снижается "скорость" трансформации хронического гепатита в ЦП [22].

Иными словами, непрерывная и длительная ПВТ проводится не столько с целью лечения самого ХГВ, сколько с целью достижения максимально длительной клинико-патогенетической ремиссии болезни и, главное, минимизации риска развития его отдаленных осложнений, которые могут привести к быстрой гибели больных. При этом важнейшим достоинством такой терапии, нередко называемой "сдерживающей терапией", считается ее способность эффективно предотвращать прогрессию морфологического субстрата в печени как при HBeAg-положительном, так при HBeAg-негативном ХГВ,

причем на фоне такого лечения у части больных происходит обратное развитие фиброза.

Вместе с тем, оценивая терапевтические возможности "второй" стратегии ПВТ больных ХГВ, надо подчеркнуть, что хотя ее клиническое применение пока не смогло принципиально изменить ситуацию с лечением этого заболевания, благодаря этой стратегии уже сегодня позволило достичь вполне определенных успехов в лечении тех категорий больных ХГВ, ПВТ которых в соответствии с принципами первой стратегии нет принесла ожидаемых результатов.

Таким образом, можно заключить, что рациональное использование двух, считающихся равноправными, стратегий ПВТ уже сегодня позволяет добиться удовлетворительных результатов в лечении большинства больных ХГВ. В то же время, приходится признать, что даже с их помощью обеспечить достаточно высокую эффективность терапии у определенной, хотя и сравнительно небольшой, части больных не удается. Это обстоятельство с определенностью указывает на то, что проблема совершенствования методов этиотропной терапии ХГВ все еще остается актуальной.

В этой связи часть исследователей выражает надежду на то, что в обозримом будущем определенное место в лечении этих больных может занять еще одна, "третья" стратегия ПВТ больных ХГВ, основанная на одновременном использовании в их терапии нескольких ПВП, имеющих разные механизмы действия [27]. Сторонники расширения масштабов применения этой стратегии исходят из современной доктрины о возможности повышения эффективности лечения путем одновременного применения противовирусных препаратов с различными механизмами действия [28].

Заметим, что уже упоминавшиеся выше попытки сочетанного использования с этой целью препаратов ИФН и ЛАМ привели лишь к незначительному повышению частоты устойчивого терапевтического эффекта, поиски приемлемых вариантов комбинированного лечения больных ХГВ препаратами ПЭГ-ИФН и ПВП на основе нуклеозидных

аналогов продолжают.

До сих пор не показаны существенные преимущества комбинаций аналогов нуклеозидов по сравнению с монотерапией этими же ПВП, но есть основания полагать, что применение комбинации двух и особенно трех таких ПВП с ранних стадий ХГВ может обеспечить минимизацию риска развития лекарственной устойчивости ВГВ, а при лечении ХГВ, вызванным лекарственно устойчивыми штаммами вируса, сможет повысить эффективность повторной ПВТ [29, 30, 21].

В этом контексте заслуживает упоминания еще один ПВП, нашедший применение в ПВТ больных ХГВ - тимозин-альфа1 (Ta1). В ряде азиатских стран Ta1 применяется для лечения больных ХГВ в режиме монотерапии вместо препаратов ИФН [22, 32]

Вместе с тем, опубликованы сообщения о том, что прием ЛАМ в сочетании с Ta1 может обеспечить улучшение отдаленных результатов лечения [33, 34]. Однако эффективность комбинации Ta1 с другими ПВП при лечении ХГВ пока не исследована.

Представленные выше данные позволяют заключить, что хотя теоретически эта стратегия выглядит достаточно привлекательно, объективно оценивать реальные перспективы ее применения можно будет лишь после завершения ныне проводимых и только планируемых клинических наблюдений, результаты которых позволят вынести окончательное суждение о месте этой стратегии в лечении больных ХГВ, а возможно даже установить оптимальные параметры программ комбинированной ПВТ, обладающих достаточной эффективностью.

Резюмируя изложенное выше, надо отметить, что в настоящее время в лечении больных ХГВ уже применяются две стратегии ПВТ.

"Первая" стратегия направлена на эрадикацию ВГВ и выздоровление пациентов и осуществляется посредством назначения различных препаратов ИФН или ПЭГ-ИФН или же Ta1 на протяжении определенного (достаточно длительного, но ограниченного) промежутка времени [35, 36].

"Вторая" стратегия направлена на максимально возможное подавление интенсивнос-

ти репродукции ВГВ и замедление "трансформации" заболевания в ЦП для получения как можно более продолжительной клинкоморфологической ремиссии заболевания посредством неограниченно длительного (возможно пожизненного) приема ПВП из группы аналогов нуклеозидов. Эта стратегия может обеспечить повышение качества жизни больных и снижение показателя их летальности, в том числе, за счет снижения риска возникновения гепатоцеллюлярного рака печени [37, 38].

Вместе с тем, следует заметить, что если эффективность "первой" стратегии может считаться в достаточной степени оцененной, то применение "второй" стратегии сопряжено с решением ряда вопросов, на которые до настоящего времени не даны определенные ответы, как минимум, в силу того, что отдаленные (10 лет и более) результаты, подтверждающие безопасность длительного приема препаратов и убедительно доказывающие их достаточно высокую эффективность все еще не получены.

Завершая даже очень краткую характеристику современных стратегий ПВТ больных ХГВ, нельзя не затронуть и вопрос о целесообразности проведения этиотропной терапии пациентам, которые классифицируются как "здоровые" (или неактивные) носители ВГВ.

В первую очередь, отметим, что взгляды на природу "здорового" носительства ВГВ, выражающегося в перманентной HBs-антигемии, сопровождающейся нормальными биохимическими показателями крови за 49 лет, прошедшие со времени открытия HBsAg, изменились.

Первоначально большинство исследователей единодушно считали, что "здоровое" носительство HBsAg имеет лишь эпидемиологическое значение и не является патологическим состоянием, таящим в себе какую-либо потенциальную угрозу здоровью самих носителей [3, 39].

Лишь в 1987 г были одновременно опубликованы данные о том, что в печени более половины таких носителей выявляются ультрамикроскопические изменения гепато-

цитов [40], а также предположение о важной роли этих изменения в развитии предрасположенности к раку печени [41]. С этого времени отношение к феномену носительства ВГВ стало постепенно изменяться [42].

Тем не менее, на протяжении периода, когда больных ХГВ лечили только препаратами ИФН, сложилось представление о том, что лица с персистирующей HBs-антигемией и нормальной активностью "печеночных" ферментов не нуждаются в какой-либо ПВТ и должны оставаться под динамическим клинко-лабораторным наблюдением.

В то же время, после широкого внедрения в клиническую практику молекулярно-амплификационных методов детекции вирусной ДНК и определение уровня вирусной нагрузки ряд исследователей первоначально высказали мнение о том, что любой пациент с определяемой вирусной нагрузкой должен рассматриваться как больной ХГВ, нуждающийся в ПВТ [35].

Однако последующие длительные проспективные наблюдения за здоровыми носителями HBsAg с периодическим морфологическим исследованием биоптатов их печени показали, что у абсолютного большинства таких лиц на протяжении многих лет антигемии не сопровождается появлением лабораторных и гистологических признаков прогрессирования процесса и формирования ЦП [43].

Позднее, уже в первые годы XXI в было установлено, что прогрессирование процесса и высокий риск возникновения ЦП и даже ее рака характерны лишь для носителей с постоянно высоким уровнем вирусной нагрузки. Это обусловило появление рекомендаций проводить ПВТ тем вирусносителям, у которых постоянно выявлялась высокая вирусная нагрузка, а в отношении носителей с низкой вирусной нагрузкой или с отсутствием ДНК ВГВ в крови придерживаться традиционной тактики динамического наблюдения [44].

Сегодня, когда "неактивное носительство HBsAg" рассматривается как вариант течения персистирующей ВГВ-инфекции без вы-

раженных воспалительно-некротического процесса в печени и признаков фиброза, решение о назначении ПВТ считается обоснованным лишь при одновременном наличии у пациента двух критериев: 1) высокой или средней гистологической активности процесса в печени и 2) высокой вирусной нагрузки. При отсутствии хотя бы одного из этих критериев от лечения обычно воздерживаются и продолжают наблюдение.

Такая "стратегия" ведения пациентов-носителей ВГВ обусловлена тем, что несмотря на благоприятный в целом прогноз для большинства таких пациентов, состояние "неактивного вирусонительства" не считается достаточно стабильным.

С одной стороны, у пациентов с таким состоянием, в среднем, в 0,5% случаев за каждый год может происходить спонтанная элиминация HBsAg и сероконверсия в форме появления anti-HBs, а с другой стороны, у этих пациентов возможна реактивация инфекции и развитие выраженного воспалительно-некротического процесса в печени. Более того, у этих пациентов не исключено и формирование ЦП и возникновение гепатоцеллюлярного ряда. Именно эти соображения положены в основу "стратегии" ведения таких пациентов которая состоит в необходимости динамического наблюдения за ними на протяжении всей жизни.

Таким образом, изложенное выше позволяет прийти к выводу о том, что к настоящему моменту в области ПВТ больных ХГВ удалось достичь вполне определенных успехов и уже сегодня, пользуясь ныне существующим ресурсом имеющихся лекарственных средств можно обеспечить адекватным лечением большей части больных ХГВ.

В частности, сегодня существует реальная возможность с помощью лекарственной терапии "освободить" от инфекции, как минимум, треть этих пациентов и, рационально применяя различные ПВП, добиться у значительной части остальных больных стабилизации патологического процесса в печени и долгосрочной ремиссии болезни, тем самым значительно снизить риск развития ЦП и существенно увеличить показатели выживаемости

больных при сохранении удовлетворительного качества их жизни.

Вместе с тем, приходится признать, что ряд вопросов в проблеме этиотропного лечения больных ХГВ все еще остается без определенного ответа и остается предметом активного обсуждения и дискуссий. При этом значительная часть этих вопросов связана с обоснованием выбора стратегии ПВТ в отношении конкретных больных, а постановка обусловлена не только многообразием форм и вариантов течения хронической ВГВ-инфекции, но и выраженной гетерогенностью пациентов в отношении целого ряда параметров, характеризующих как анамнестические и преморбидные особенности состояния их печени и других систем жизнеобеспечения.

Отсутствие единой позиции по этим вопросам находит выражение в том, что ныне используемые рекомендации по лечению ХГВ, разработанные экспертами континентальных гепатологических ассоциаций и рассмотренные на международных научных конференциях, все еще носят консенсусный (согласительный) характер [45, 46, 47].

Несмотря на это именно указанные рекомендации сегодня считаются оптимальными, поскольку при их разработке были учтены важнейшие современные взгляды на клинико-патогенетическое значение нескольких различных показателей, используемых для характеристики формы и варианта течения хронической ВГВ-инфекции - степень изменений печеночной ткани, уровень вирусной нагрузки, генетический тип вируса, антигенно-антительный профиль конкретного пациента, биохимические показатели крови и некоторые другие.

Приняв во внимание важное клиническое значение перечисленных выше показателей в оценке перспектив ПВТ больных ХГВ, в заключительном обзоре, посвященном современным проблемам этиотропной терапии этих больных, мы планируем более детально рассмотреть эти показатели и охарактеризовать в процессе выбора стратегии лечения различных категорий указанного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К. Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В: мультивариантность естественной эволюции и исходов, как основа клинико-патогенетического полиморфизма хронического гепатита В // Биомедицина, 2012, N.1, с.3-13;
2. Мамедов М.К. Успехи, проблемы и перспективы этиотропной терапии больных хроническим гепатитом В. //Современные достижения азербайджанской медицины, 2012, N.1, с.3-12;
3. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Вирусные гепатиты. Рига: Звайгзне, 1988, 412 с.
4. Игнатов П.Е. Иммуниет и инфекция. Возможности управления. М.: Время, 2002, 352 с.
5. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб.: Теза, 1998;
6. Мамедов М.К., Шапиро Б.Я. Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном. Под ред.М.В.Невского. Ташкент: Юлдыз, 1999, 100 с.
7. Koff R. Viral hepatitis./ Diseases of the liver. Eds. L. Shiff, E. Shiff. Ph.: Lippincott Comp., 1997, v.1, p.492-577.
8. Campo N., Dardano G., Cagliaris S. et al. Efficacy of lamivudine therapy in patients with HBV related liver disease. // J.Hepatology, 1998, v.28, N.1S, p.195.
9. Крель П.Г., Апросина З.Г. Основные принципы лечения, прогноз и профилактика хронического гепатита./ Хронический вирусный гепатит. Под ред. В.В.Серова и З.Г.Апросиной. М.: Медицина, 2002. с.339-380;
10. Hollinger F., Purcell R., Gerin J. et al. Viral hepatitis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 226 p;
11. Viral hepatitis. Eds. H.Thomas, S.Lemon, A.Zuckerman. 3-th ed. Malden-Oxford-Victoria: Blackwell Publ., 2005, 876 p;
12. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Современные принципы ведения пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В: клиническое значение уровня вирусной нагрузки. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2006, N.5, с.18-24;
13. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, 288 с.
14. Lok A., Heathcote E., Hoofnagle J. Management of hepatitis B. // Gastroenterology, 2001, v.120, p.1828-1853.
15. Lock A., McMahon B. Chronic Hepatitis B. // Amer.ASLD Practical Guidelines. 2002, p.225-1241;
16. Lai C., Chien R., Leung N. et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B // New Engl. J. Med., 1998, v.339, p.61-68;
17. Liaw Y., Sung J., Chow W. et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. //New Engl. J. Med., 2004, v.351, p.1521-1531;
18. Fung S., Lock A. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis // Hepatology, 2005, v.42, p.54-64;
19. EASL Int.Consensus Conference on Hepatitis B. Geneva, 2002;
20. Clinical care options management of hepatitis B virus 2006 National Institutes of Health Workshop. Bethesda, 2006.
21. Hochman J., Balistreri W. Chronic viral hepatitis: always be current. // Pediatr Rev., 2003, v.24, p.399-410
22. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЕОТАРМедицина, 2010, 288 с.
23. Fournier C., Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance // Clin. Liver Dis., 2007, v.11, p.869-892;
24. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э. Лекарственная резистентность вирусов гепатита В и иммунодефицита человека и методы ее лабораторной индикации.// Современные достижения азерб. медицины, 2009, N1. с.29-32;
25. Lok A., Hussain M. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management // Hepatology, 2007, v.46, p.254-265;
26. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Этиотропная терапия СПИД - успехи, проблемы и перспективы. // Биомедицина, 2007, N.2, с.35-40;
27. Рази Г. Комбинированная терапия при хронических вирусных гепатитов.// Российск. Ж. гастроэнтерологии, 2003, N.5, с.58-65;
28. Coen D., Richman D. Antiviral agents./ Fields virology. Eds.D.Knipe, P.Howly. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, v.1, p.447-486.
29. Janssen H., van Zonneveld M., Senturk H. et al. Pegilated interferon alfa 2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial // Lancet, 2005, v.365, p.123-129;
30. Marcellin P., Lau G., Bonino F. et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // New Engl. J. Med., 2004, v.351, p.1206-1217;
31. Suoglu D., Elkabes B., Sokucu S., Saner G. Thymosin alpha 1 and lamivudine combination therapy in pediatric patients with chronic hepatitis B infection unresponsive to previous treatments: a pilot study. // Gut, 2001, v.49S. Abs 1639;
32. Ахмедбейли Х.Ф., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. и др. Задаксин в этиотропной терапии больных трансфузионными вирусными гепатитами. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.1, с.84-91;
33. Мамедов М.К., Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Результаты комбинированного лечения больных хроническим гепатитом В тимозином-альфа1 и ламивудином. // Мир вирусных гепатитов, 2005, N.1, с.9-10;
34. 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;
35. Hoofnagle J., Doo E., Liang T. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. // Hepatology, 2007, v.45, p.1056-1075;
36. Галимова С.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом В. // Российский Ж. гастроэнтерологии, 2009, N.3, с.13-20
36. Keefe E., Zeuzem S., Koff R. et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B.//Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2007, v.5, p. 890-897;
38. Chen C., Yang H., Su J. et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. // J.Amer. Med. Ass., 2006, v.295, p.65-73;
39. Gerety R. Hepatitis B. N.Y.Acad.Press., 1985, 429 p.
40. Hoofnagle J., Shafritz D., Popper H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBsAg carrier state. // Hepatology, 1987, v.7, p.758-763.
41. Popper H., Shafritz D., Hoofnagle J. Relation of the hepatitis B virus carrier state to hepatocellular carcinoma. // Hepatology, 1987, v.7, p.764-777.
42. Майер К. Гепатит и последствия гепатита. М.: Геотар, 1999
43. Noeje U., Yang H., Su J. et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating Hepatitis B viral load. // Gastroenterology, 2006, v.130, p.678-686;
44. Lok A., McMahon B. Chronic hepatitis B: update 2009. // Hepatology, 2009; v.50: p.661-662.
45. Lok A., McMahon B. AASLD (American Assoc. Study of liver diseases) practice guidelines. Chronic hepatitis B. // Hepatology, 2007, v.45, p.507-539;
46. Liaw Y., Leung N., Kao J. et al. APASL (Asian-Pacific) consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. // Hepatology Intern., 2008, v.2, p.263-283;
47. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. // J. Hepatology, 2009, v.50, p.227-242.

**SUMMARY****Chronic hepatitis B viral infection:  
clinical and pathogenetical polymorphism  
of chronic viral hepatitis as a reason of  
pluralism of strategies of management  
and treatment of patients****M.Mamedov***National Center of Oncology, Baku*

The paper is second part of the review which and dedicated to main characteristics of two modern strategies of antiviral therapy (AVT) applicated in chronic hepatitis B (CHB)

patients.

The author demonstrated that pluralism of such strategies is directly due to clinical and pathogenetical polymorphism of CHB and heterogeneity of CHB patients. Two main AVT strategies application permit to treat majority of CHB patients with different forms and course variant of the infection. It was note that development of third AVT strategy - application combined AVT has some perspective in the future.

Поступила 11.04.2012

---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### Наш опыт клинического применения задаксина в комбинированной терапии хронических бактериальных инфекций

С.М.Сафарова, Р.М.Абдуллаев, Ф.Р.Махмудов, А.А.Гулиева

Республиканская противочумная станция им. С.Имамалиева, Азербайджанский медицинский университет, Азербайджанский институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, г.Баку

В настоящее время известно, что тимозин-альфа1 (Ta1) обладает иммуномодулирующей, противовирусной и противоопухолевой активностями [1, 2]. Благодаря последним созданный на основе Ta1 лекарственный препарат "задаксин" (ЗД) уже применяется при лечении нескольких вирусных и онкологических заболеваний человека [3].

Вместе с тем, важнейшим биологическим свойством Ta1 следует признать наличие у него способности оказывать плеiotропное стимулирующее действие на иммунную систему и, в частности, модулировать эффекторные факторы как врожденного, так и приобретенного иммунитета [4]. Однако, судя по данным литературы, это свойство Ta1, частично исследованное в экспериментах на животных, пока не нашло прямого применения в клинической медицине.

Между тем, учитывая это свойство Ta1, можно было полагать, что ЗД в принципе может применяться в качестве иммуностропного адьюванта в этиотропной терапии инфекционных заболеваний бактериальной и грибковой этиологии [5].

Поэтому, даже приняв во внимание перечисленные выше аргументы, указывающие на целесообразность применения ЗД в лечении бактериальных заболеваний у человека, мы решили провести ряд предварительных бактериологических и экспериментальных исследований.

В первую очередь, учитывая отсутствие в литературе данных о наличии у Ta1 прямых антибактериальных свойств, мы теоретичес-

ки допустили, что его лечебный эффект при бактериальных инфекциях может быть обусловлен именно такими свойствами этого пептида.

Однако в специально проведенном нами бактериологическом исследовании, посвященном оценке характера влияния Ta1 на рост золотистого стафилококка и синегнойной палочки в жидких питательных средах, выявить его способность оказывать бактериостатическое действие не удалось [6].

Этот результат прямо указывал на то, что и профилактическое, и лечебное действие Ta1 при бактериальных инфекциях, в отличие от такового при вирусных инфекциях, может быть обусловлено лишь иммуностропным действием этого пептида, реализация которого ведет к повышению противобактериальной резистентности организма.

Последний вывод побудил нас провести еще три экспериментальных наблюдения, в первом из которых мы исследовали влияние Ta1 в форме ЗД на показатели ВИМ у мышей с бактериальной инфекцией, во втором - мы оценили способность ЗД тормозить развитие бактериальных инфекций у мышей, а в третьем - исследовали влияние ЗД на эффективность антибиотикотерапии этих инфекций.

В первом наблюдении мы попытались оценить влияние ЗД на показатели врожденного иммунитета (ВИМ) при его введении после инфицирования мышей т.е. в режиме "лечения". Судя по полученным при этом результатам, введение ЗД инфицированным

мышам привело к отчетливой стимуляции ВИМ, причем ЗД стимулировал функциональную активность как нейтрофилов, так и естественных киллерных клеток [7].

Во втором наблюдении было установлено, что применяясь для "лечения" в режиме монотерапии, ЗД замедлил развитие обеих бактериальных инфекций у мышей. В частности, при стафилококковой инфекции введение ЗД снизило процент гибели инфицированных животных и увеличило у них среднюю продолжительность жизни (СПЖ), а при более агрессивной синегнойной инфекции введение ЗД привело лишь к увеличению СПЖ, но не повлияло на их выживаемость [8].

И, наконец, в третьем наблюдении введение ЗД в комбинации с антибиотиками заметно повысило эффективность противобактериального лечения. Так, в случае кокковой инфекции оно обеспечило "излечение" всех животных и увеличение СПЖ по сравнению с мышами, которым вводился только антибиотик [9].

Итак, результаты экспериментальных наблюдений позволяли нам полагать, что ЗД при бактериальных инфекциях может применяться как средство, оказывающее стимулирующее влияние на механизмы, обеспечивающие противоинфекционную резистентность и потенцирующее терапевтическое действие антибиотиков [10].

Это заключение побудило исследовать возможность и оценить целесообразность клинического применения ЗД в качестве компонента программ терапии инфекций, вызванных у человека широко распространенными в мире бактериями - стафилококковой инфекцией и хламидийной инфекцией. Существенной особенностью этих двух инфекций мы считали то, что результаты их антибиотикотерапии все еще остаются неудовлетворительными, а для их лечения антибиотики используются в комбинации с иммуномодулирующими препаратами, что позволяет повысить эффективность терапии.

Мы приняли участие в двух клинических наблюдениях, в которых в качестве иммуноотропного препарата использовался ЗД,

подкожно вводимый больным в комбинации с антибиотиком, в режиме 1,6 мг трижды в неделю.

В первом наблюдении ЗД был использован при лечении 10 больных с хронической хламидийной инфекцией, протекавшей с поражением органов урогенитальной системы. Этим больным был назначен ровамицин и ЗД в течение 2 недель. В контрольную группу были включены 12 больных с такой же инфекцией, которые помимо ровамицина получили курс терапии тималином.

На 10 день от начала комбинированной терапии, а также через неделю после ее завершения у больных обеих групп были взяты мазки соскобы со слизистых оболочек пораженной части - эти мазки исследовали на наличие антигена хламидий. Частоту отрицательных результатов считали объективным критерием эффективности лечения в каждой группе больных.

В качестве клинических критериев оценки эффективности комбинированной терапии использовали такие клинические показатели, как быстрота купирования клинических проявлений и длительность ремиссий после завершения лечения.

Сравнивая указанные выше критерии в обеих группах больных, мы сопоставили терапевтическую эффективность соответствующих программ лечения. На 10-й день лечения у больных получивших лечение с использованием ЗД ни в одном случае в мазках не удалось выявить антиген хламидий, в то время как у 2 (16,7%) больных, получивших лечение тималином антиген хламидий был выявлен.

Сравнение результатов наблюдения за обеими группами больных, получившими комбинированное лечение по указанным двум программам, показало, что у больных, получивших лечение ЗД, по сравнению с больными получившими лечение тималином, было отмечено более быстрое разрешение основных клинических проявлений заболевания (7-8 дней против 13-14 дней) [11].

Во втором наблюдении ЗД был использован как компонент комбинированной терапии 8 больных хронической пиодермией, ко-

торые на протяжении нескольких лет периодически получали антибактериальную терапию с наружным применением глюкокортикоидных гормонов различной силы и направленности.

Этим больным был назначен курс лечения антибиотиком широкого спектра действия, который индивидуально выбирался исходя из результатов определения чувствительности выделенного у них штамма кокковой инфекции. Антибиотики назначались в стандартных дозах и режимах. Одновременно эти больные получили подкожные инъекции ЗД на протяжении 2 недель. Больные из контрольной группы, численностью 10 человек, одновременно с антибиотиками на протяжении 2 недель получили курс терапии тималином, который вводился подкожно в стандартных дозах и режиме.

В качестве критериев оценки эффективности комбинированной терапии использовали такие клинические показатели, как быстрота купирования клинических проявлений, быстрота эпителизации поврежденных кожных покровов, а также длительность ремиссий после завершения лечения. Сравнивая эти критерии в обеих группах больных, мы оценили терапевтическую эффективность соответствующих программ лечения.

Как показало сравнение результатов наблюдения за группами больных, получивших лечение по указанным двум программам, у больных, получивших лечение ЗД, по сравнению с больными получившими лечение тималином, было отмечено более быстрое разрешение основных клинических проявлений заболевания (5-6 дней против 10-15 дней) и более быстрое заживление пораженных участков кожи. И наконец, после завершения терапии среди больных, получивших лечение ЗД на протяжении 6 месяцев не было отмечено ни одного повторного рецидива [12].

Оценивая результаты этих клинических наблюдений, отметим, что применение ЗД в комбинированной терапии больных с хроническими стафилококковой и хламидийной

инфекциями обеспечило более высокую эффективность лечения по сравнению с комбинированной терапией, проведенной с использованием тималина. При этом ни у одного пациента, получившего ЗД не было отмечено каких-либо клинических признаков побочного токсического действия этого препарата.

Таким образом, эти факты позволяют признать целесообразным применение ЗД в комбинированной терапии хронических бактериальных инфекций, поскольку используя в этом качестве, ЗД обеспечивает ряд преимуществ, по сравнению перед программами комбинированного лечения, включающими другие иммуностропные препараты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кребс Р. Биология и иммунофармакология тимозина-альфа1 // Биомедицина, 2003, N.2, с.9-13.
2. Zadaxin (thymosin alpha1). Product monography. San Diego, 2000, 78 p.
3. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Задаксин - новые перспективы применения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний. // Биомедицина, 2004, N.2. с.3-10;
4. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э. и др. Плейотропность биологической активности тимозина-альфа1 как основа терапевтической эффективности задаксина при онкологических и инфекционных заболеваниях. // Азерб. Ж. онкологии, 2011, N.1, с.34-37;
5. Сафарова С.М., Мамедов М.К. О перспективах применения тимозина-альфа1 в лечении инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2011, N.3, с.7-12;
6. Абдуллаев Р.М., Сафарова С.М., Мамедов М.К. Влияние тимозина-альфа1 на размножение бактерий in vitro. // Биомедицина, 2011, N.2, с.33-36.
7. Сафарова С.М., Абдуллаев Р.М., Дадашева А.Э. Мамедов М.К. Сравнительная оценка влияния тимозина-альфа1 на показатели врожденного иммунитета у мышей с бактериальной инфекцией. // Биомедицина, 2011. N.4, с.12-14;
8. Абдуллаев Р.М., Сафарова С.М., Мамедов М.К. Влияние тимозина-альфа1 на развитие бактериальных инфекций. // Азерб. Ж. онкологии, 2011, N.2, с.118-120.
9. Абдуллаев Р.М. Сафарова С.М., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Влияние тимозина-альфа1 на эффективность антибиотикотерапии экспериментальных бактериальных инфекций. // Биомедицина, 2011. N.3, с.18-20;
10. Сафарова С.М. Противобактериальная активность тимозина-альфа1 и условия ее реализации. // Инфекция и иммунитет (Москва), 2012, N.1, с.320-321;
11. Гулиева А.А., Магеррамова А.А., Сафарова С.М. Применение тимозина-альфа1 в комбинированной терапии больных с хронической хламидиозной инфекцией. / Мат-лы научно-практической конференции, посвященной дню рождения Гейдара Алиева. Баку, 2012, с.86-90.
12. Махмудов Ф.Р., Мамедов М.К., Сафарова С.М. Применение тимозина-альфа1 в комбинированной терапии хронических пиодермий. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2012, N.1, с.79- 81.

**SUMMARY**

**Our experience of thymosin-alpha1 clinical application in combined therapy of chronic bacterial infections**

**S.Safarova, R.Abdullayev, F.Makhmudov, A.Guliyeva**

*S.Imamaliyev's Republican Anti-plague Station, Azerbaijan Medical University, Aliyev's Azerbaijan State Institute of Physicians Improvement, Baku*

The authors carried out two clinical trials devoted investigation of possibility to applicate

thymosin-alpha 1 in combined therapy of patients with chronic genital chlamidiosis and patients with chronic pyodermias.

The results obtained in this observation demonstrated that application of thymosin-alpha1 permitted to increase effectivity of treatment in more degree in comparing with application of thymalin.

Поступила 17.04.2012

---

## Результаты молекулярно-генетического исследования сывороток крови больных талассемией, серопозитивных в отношении вируса гепатита С

Р.К.Таги-заде, С.А.Алифатгазаде, М.К.Мамедов

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

Больные бета-талассемией (ТАЛ), будучи, практически на протяжении всей жизни, перманентными реципиентами донорской крови, подвержены высокому риску парентерального инфицирования вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС). Однако, благодаря обязательной вакцинации этих больных против гепатита В, в настоящее время абсолютное их большинство практически во всех регионах мира инфицировано, главным образом, ВГС [1]. Именно поэтому сегодня больные ТАЛ выделены в одну из групп с высоким риском парентерального инфицирования (ГВРПИ) ВГС [2].

Отмеченная закономерность была документирована и в нашем собственном наблюдении, в ходе которого при серологическом исследовании сывороток крови живущих в Азербайджане 404 больных ТАЛ в возрасте от 10 месяцев до 27 лет, в 355 (87,9%) из них были выявлены антитела к ВГС (anti-HCV) [3].

Заметим, что показатель серопозитивности больных ТАЛ в отношении ВГС значительно превышал аналогичные показатели, ранее определенные нами у живущих в Азербайджане контингентов лиц, относящихся к другим ГВРПИ [4].

Выявив в сыворотках обследованных нами больных ТАЛ anti-HCV, мы получили возможность более детально охарактеризовать инфекцию, вызванную ВГС у больных ТАЛ. В частности, располагая содержащими anti-HCV сыворотками, мы с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) попытались путем повторного исследования части этих сывороток определить наличие в них вирусной РНК, определить ее генотипную принадлежность и исследовать вопрос о тенденциях изменения вирусной нагрузки у больных ТАЛ, инфицированных ВГС.

Настоящее сообщение содержит результаты этого исследования, выполненного при методологической помощи А.Э.Дадашевой и А.А.Магамедли (Мемориальная клиника Н.Туси), которым мы выражаем благодарность.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Молекулярно-генетическому исследованию были подвергнуты 73 сыворотки крови больных ТАЛ в возрасте 17 лет и старше, отобранные из 355 сывороток, в которых ранее были выявлены anti-HCV.

Исследование включало качественное выявление присутствия в указанных сыворотках РНК ВГС, определение в них концентрации этой РНК, т.е. вирусной "нагрузки", а также определение ее генотипной принадлежности. Эти исследования были осуществлены с помощью ПЦР, воспроизведенной на основе применения соответствующих коммерческих наборов реагентов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В первую очередь отметим, что из 73 исследованных сывороток, содержавших anti-HCV, вирусная РНК была выявлена в 70 (95,9%) случаях.

Далее, располагая результатами определения вирусной нагрузки в указанных сыворотках, мы, в зависимости от величины концентрации вирусной РНК разделили эти сыворотки на 2 типа: с "низкой" концентрацией (до 500 тыс копий в мл) и с "высокой" концентрацией (500 тыс копий в мл и более).

При таком разделении оказалось, что из 70 сывороток "низкая" вирусная нагрузка была выявлена в 19 (27,1%) сыворотках, тогда как "высокая" вирусная была выявлена в 51 (72,9%) сыворотке. Это позволило заключить, что ВГС-инфекция у больных ТАЛ в большинстве случаев протекала с высокой вирусной нагрузкой.

И наконец, все серопозитивные сыворотки были исследованы для определения гено-

типной принадлежности содержащихся в них РНК ВГС. Судя по полученным результатам, содержащиеся во всех 70 сыворотках образцы вирусной РНК относились к одному из трех генотипов ВГС - "1", "2" или "3". При этом ВГС генотипа "1" содержался в 50 (71,4%) сыворотках, ВГС генотипа "2" - в 6 (8,6%) сыворотках, а ВГС генотипа "3" в 14 (20,0%) сыворотках.

На основании соотношения частоты выявления этих трех генотипов у больных ТАЛ мы пришли к заключению о том, что генотипный состав популяции ВГС, циркулирующего среди больных ТАЛ не имел существенного отличия от такового у живущих в Азербайджане лиц из других ранее обследованных ГВРПИ [5].

Рассматривая в едином комплексе результаты всех проведенных нами молекулярно-генетических исследований содержащих anti-HCV сывороток больных ТАЛ, мы обратили внимание на две, отмеченные выше особенности, которые сближали ВГС-инфекции у этих больных и у лиц из других ГВРПИ.

Во-первых, в 3 (4,1%) сыворотках, содержащих anti-HCV не была выявлена вирусная РНК. Мы полагали, что больные ТАЛ, которым принадлежали такие сыворотки, по всей вероятности, были представлены реконвалесцентами острого гепатита С (ОГС), которые перенесли ВГС-инфекцию в прошлом и у которых к моменту взятия крови ВГС элиминировался из крови [6].

Между тем, согласно многочисленным данным, полученным в ряде стран мира, доля реконвалесцентов ОГС, как правило, на 20-30% превышает число лиц у которых в крови наряду с anti-HCV выявляется и вирусная РНК. Последнее обусловлено тем, что около трети всех вновь инфицированных ВГС спонтанно выздоравливает, приобретая анamnестические антитела к ВГС [7]. В то же время, есть сообщения о том, что у инфицированных лиц из различных ГВРПИ доля таких реконвалесцентов значительно меньше таковой у инфицированных лиц, не относящихся к ГВРПИ за счет более низкой частоты их спонтанного выздоровления [8].

В свете этих данных можно было считать, что среди инфицированных ВГС боль-

ных ТАЛ, как и среди инфицированных этим вирусом лиц из других ГВРПИ, частота спонтанного выздоровления с полной элиминацией ВГС из крови была значительно меньшей, нежели у инфицированных лиц из общей популяции населения. В силу этого у абсолютного большинства инфицированных больных ТАЛ имелся хронический гепатит С, сформировавшийся у них до момента их обследования.

Данная закономерность, на наш взгляд, отражала одну из особенностей течения ВГС-инфекции у больных ТАЛ, как лиц из других ГВРПИ - более низкую частоту спонтанного выздоровления этих лиц и более высокую частоту хронизации острой инфекции.

Во-первых, частота выявления "высокой" вирусной нагрузки у больных ТАЛ превысила 70% и более, чем в 2,5 раза превышала частоту "низкой" вирусной нагрузки.

Надо отметить, что в литературе приводятся данные о том, что аналогичная закономерность выявлялась и у лиц из других ГВРПИ - у этих лиц частота выявления "высокой" нагрузки статистически устойчиво превосходила частоту выявления "низкой" вирусной нагрузки, в то время как в контрольной группе инфицированных лиц, не относящихся к ГВРПИ такое преобладание не выявлялось [8].

С учетом этих данных, можно было полагать, что второе сходство больных ТАЛ с лицами из других ГВРПИ, состояло в том, что и у тех, и у других ВГС-инфекция чаще протекала с более высокой вирусной нагрузкой, нежели у здоровых лиц из контрольной группы.

Рассматривая возможные причины, лежащие в основе отмеченного сходства больных ТАЛ и лиц из других ГВРПИ, мы полагали, что оно обусловлено сходством имеющегося у больных ТАЛ, как и у представителей большинства других ГВРПИ, преморбидного, в отношении ВГС-инфекции, состояния [9]. При этом важнейшим патогенетическим компонентом которого является дисфункция иммунной системы [10]. В частности дисфункция иммунной системы у больных ТАЛ обусловлена как самим заболеванием, так и иммунометаболическими последствиями постоянно проводи-

мой гемотрансфузионной терапии [11].

Именно иммунодепрессия могла препятствовать формированию полноценного иммунного ответа, способного обеспечивать, с одной стороны, освобождение организма от вируса и предотвратить хронизацию острой инфекции, а с другой стороны, "сдерживать" и ограничивать интенсивность репродукции ВГС на более низком уровне.

В заключение надо отметить, что эти особенности, дополняющие патогенетические характеристики ВГС-инфекции у лиц из ГВРПИ, одновременно демонстрируют более высокую степень эпидемиологической опасности этих лиц, поскольку лица с хронической инфекцией дольше остаются источниками инфекции, а наличие у них более высокой вирусной нагрузки повышает их потенциал в качестве распространителей инфекции в своем близком окружении [12].

Таким образом, результаты, полученные в проведенном нами исследовании, позволяли полагать, что отличительными особенностями, характеризующими процесс естественной эволюции ВГС-инфекции у больных ТАЛ, как и лиц из других ГВРПИ, являлись, с одной стороны, более низкая частота спонтанного выздоровления и, соответственно, более высокая частота хронизации острой инфекции, а с другой стороны, относительно более высокая вирусная нагрузка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Таги-заде Р.К. Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных групповыми антигенами эритроцитов и гемотрансмиссивными вирусными инфекциями. Дисс.... докт. биол. наук. Баку, 2010, 253 с.;
2. Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Михайлов М.И. О двух типах групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С: эпидемиологическое и клиническое значение. // В мире вирусных гепатитов (Москва), 2011, N.1, с.12-14;
3. Таги-заде Р.К., Азимова А.А., Алифаттахзаде С.А., М.К.Мамедов М.К. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у живущих в Азербайджане больных бета-талассемией. // Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2011, N.1, с.37-40.
4. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. и др. Серологические маркеры инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у жителей Азербайджана из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2012, N.2, с.58-61;
5. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Популяционно-вирусологическая характеристика инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования и здоровых жителей г.Баку. //

- Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2012, N.1, с.119-123;
6. Таги-заде Р.К., Алифаттахзаде С.А. О частоте выявления вирусемии в сыворотках крови больных талассемией, серопозитивных в отношении вируса гепатита С. / Мат-лы научно-практической конференции, посвященной 89-летию общенационального лидера Г.А.Алиева. Баку, 2012, с.46-50;
  7. Дадашева А.Э. Соотношение результатов определения серологического и молекулярного маркеров инфекции, вызванной вирусом гепатита С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2012, N.1, с.33-35;
  8. Дадашева А.Э. Инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С у иммунокомпрометированных лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Биомедицина, 2012, N.1, с.14-21;
  9. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Лица из различных групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С, как потенциальные пациенты с особым преморбидным статусом. // Медицинские новости (Минск), 2011, N.5, с.48-50.
  10. Михайлов М.И., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Иммунокомпрометация лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С: причины и патогенетическое значение. // Ж. инфектологии, 2012, N.1, с.19-22;
  11. Таги-заде Р.К., Алифаттахзаде С.А., Мамедов М.К. Дисфункция иммунной системы у больных талассемией: феноменология и их патогенез. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2011, N.3, с.16-19;
  12. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Оценка потенциальной эпидемиологической опасности различных групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Биомедицина, 2011, N.4, с.3-11.

## SUMMARY

### Results of molecular genetic testing of blood serums of thalassemia patients seropositive to hepatitis C virus

R.Tagi-zadeh, S.Alifattakhzadeh, M.Mamedov

*B.Eyvazov's SRI of Hematology and Transfusiology, National Center of Oncology, Baku*

The authors examined blood serums of HCV-seropositive thalassemia patients with the help of PCR test systems for detecting HCV RNA, quantitation of HCV RNA in serums contained HCV and identified the genotypes of HCV in these serums.

The results obtained demonstrated that population of HCV presented at seropositive serums with genotypes "1" (71,4% serums), genotypes "2" (8,6%) and genotypes "3" (20,0%). Besides, authors identified that share of acute hepatitis C reconvalescents among thalassemia patients was low enough and majority of HCV-positive serums contained high viral load.

Поступила 19.04.2012

**КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ****Эпидемиологическая характеристика заболеваемости раком пищевода в Аранском экономическом регионе Азербайджанской Республики****А.Р.Абдурагимов**

Национальный центр онкологии, г.Баку

Злокачественные новообразования пищевода являются одной из актуальных проблем онкологии ввиду широкого распространения и высокой смертности от него, занимая восьмое место по показателю заболеваемости (481 тыс. случаев и шестое место по показателю смертности (406 тыс. тыс. смертей), большинство из которых встречается в развивающихся странах [1, 2, 3].

Следует отметить на характерную географическую зависимость данной нозологической формы злокачественного новообразования, показатели заболеваемости которых между различными странами достигает более 60-кратного [4].

Цель исследования. Изучить заболеваемость и смертность раком пищевода в Аранском экономическом регионе республики.

**МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Для проведения настоящего исследования использована статистическая форма отчетности №7 за 2011 год. Оценку эпидемиологической ситуации в регионе проводили с учетом нижеследующих показателей: коэффициенты экстенсивности и интенсивности, показатель пораженности, общий показатель смертности и коэффициент летальности, 5-летняя выживаемость.

Расчеты вышеперечисленных показателей проводили общепринятыми методами, предложенными ВОЗ [5].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Аранский экономический регион - один из крупных регионов республики, площадь которого

составляет 25% территории страны и включает 10 административно-территориальных районов и 2 города. Общее количество населения составляет 1834 тыс., из которых 909,3 тыс. - лица мужского пола, а 924,7 тыс. - лица женского пола.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в изучаемом регионе рак пищевода входит в первую пятерку наиболее часто встречаемых заболеваний, экстенсивный показатель которого составляет 5,5% независимо от пола (таблица). Как видно из таблицы, у лиц мужского пола данная нозологическая форма встречается более чем в 2 раза чаще, чем у лиц женского пола (10,0% и 4,8% соответственно).

Величина показателя коэффициента смертности составила 5,0 ‰, а величина летальности 28,5%. Пятилетняя выживаемость относительно низка и составила 22,0%.

Ранжируя статистический материал по административно-территориальным районам региона, была выявлена значительная амплитуда колебания по всем изучаемым показателям.

Так экстенсивный показатель заболеваемости колебался в диапазоне от 1,0% (Бейлаганский район) до величины 13,2% в Гаджи-кабульском районе.

При расчете показателя интенсивности за-

**Таблица. Эпидемиологические показатели заболеваемости раком пищевода в Аранском экономическом регионе**

Показатели	Экстенсивный показатель в %	Интенсивный показатель в %	Пораженность в ‰
Оба пола	5,5	4,6	8,1
Мужчины	10,0	5,3	9,3
Женщины	4,8	3,5	7,0

болеваемости раком пищевода у лиц мужского пола были установлены высокие уровни заболеваемости в 8 районах (Билиясувар - 8,8‰, Сальян - 8,0‰, Евлах - 7,0‰, Мингечевир - 10,6‰, Учар - 7,5‰, Зардоб - 5,7‰, Саатлы - 8,3‰, Кюрдамир - 5,7‰), превышающий общерегиональный показатель.

Аналогичная картина была отмечена при расчете показателя интенсивности у лиц женского пола. Следует отметить, что в 5 районах (Агджабеди, Сальян, Кюрдамир, Гаджикабул, Ширван) показатель заболеваемости у лиц женского пола, превышая аналогичный показатель у лиц мужского пола (3,1 против 6,6 ‰; 8,0 против 9,5‰; 5,7 против 11,3‰; 1,8 против 2,9‰; 2,6 против 4,9‰ соответственно).

Высокий уровень показателя пораженности был отмечен у лиц мужского пола в нижеследующих районах: Кюрдамирский - 32,3‰, Евлах - 31,8‰, Нефтчала - 22,5‰, превышающий общерегиональный показатель, более чем в 3 раза.

Относительная стабильность величины данного показателя была отмечена у лиц женского пола за исключением Кюрдамирского района, величина которого составила 20,7‰ (общерегиональный показатель - 7,0‰).

Расчет показателя смертности выявил относительно невысокий уровень данной величины во всех административно-территориальных субъектах региона, за исключением 3-х районов. Превышение общерегионального показателя отмечено в Гаджикабульском, Зардобском, Саатлинском районах, общий коэффициент смертности которых составил 8,9; 7,4 и 7,3‰, соответственно.

Известно, что летальность служит одним из критериев тяжести течения заболеваемости. Проведенный статистический анализ позволил установить довольно высокий уровень в изучаемом регионе. Относительно невысокий уровень отмечен в городах Ширван и Мингечевир, где имеется специализированный онкологический диспансер.

Анализируя материалы по 5-летней выживаемости больных раком пищевода в субъектах региона следует отметить на невысокий его уровень. Только в 4 районах (г.Ширван, Учар, Имишли, Саатлы) данная величина

на составляла 40,0% и выше.

#### ВЫВОДЫ:

1. Рак пищевода занимает 5-8 ранговое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями, величина экстенсивного показателя которого составляет у лиц мужского пола 10,0%, а у лиц женского пола - 4,0%.

2. Уровень заболеваемости раком пищевода достаточно высок у лиц женского пола в г.Мингечевире (10,6‰), а у лиц женского пола - в Кюрдамирском районе (11,3‰) при общерегиональных показателях 5,3‰ и 3,9‰, соответственно.

3. Высокий уровень коэффициента пораженности, как у лиц мужского, так и женского пола отмечена в Кюрдамирском районе (32,3‰ и 20,7‰), а величина общерегионального показателя составила 9,3 и 7,0‰, соответственно.

4. Показатель смертности и коэффициент летальности в целом по региону составил 5,0‰ и 28,5‰, соответственно.

5. Величина 5-летней выживаемости относительно невысока и составила 22,0%.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода // Изд. Практическая медицина, М., 2007, с.36-39
2. Янкин А.В. Рак пищевода: от статистики к диагностике // Практическая онкология, 2003, т.4, №2, с.61-65
3. Clark P.J. Surgical resection with or without pre-operative chemotherapy in esophageal cancer: an updated analysis of a randomized controlled trial conducted by the UK Medical Research Council Upper GY Tract Cancer Group // Proc.Am.Soc. clin.oncol., 2008, 20: 126a (Abstr. 302)
4. Boselti C., Levi F., Ferlay J., Garavello W. Trends in esophageal cancer incidence and mortality in Europe // International journal of cancer, 2008. 122: p.1118-1129
5. Битлхол Р., Бокита Р., Кьельстрем Т. Основы эпидемиологии // ВОЗ, Женева, 1994, с.258.

#### SUMMARY

#### **Epidemiological characteristic of morbidity with esophagus cancer in Aran economical region of Azerbaijan Republic**

**A.Abduragimov**

*National Center of Oncology, Baku*

In the article the author shown main epidemiological characteristic of morbidity with esophagus cancer in Aran economical region of Azerbaijan Republic.

Поступила 04.04.2012

## Внутриутробное инфицирование при цитомегаловирусной инфекции

Г.К.Садыбакасова

Кыргызско-Российский Славянский Университет, г. Бишкек, Кыргызская Республика

При более поздних сроках инфицирования развивается врожденная цитомегаловирусная инфекция, всегда имеющая генерализованный характер с множественными поражениями органов и систем, но чаще преобладает поражение ЦНС и ЖКТ. CMV является наиболее типичным инфекционным агентом, вызывающим врожденные аномалии ЦНС. Однако в большинстве случаев инфекция у внутриутробно инфицированных новорожденных протекает бессимптомно и не оставляет, на первый взгляд, видимых повреждений. Выздоровление сопровождается развитием фиброза с частой кальцификацией и структурными поражениями развивающихся органов [1].

Как уже сказано, в ряде случаев интеркуррентная патология или инфекция у беременных способствуют реактивации латентного цитомегаловирусного процесса с возникновением клинической симптоматики. Однако главным образом для плода опасно первичное инфицирование беременной, в то время как при реактивации латентной инфекции CMV-нейтрализующие антитела, которые являются единственным эффективным функциональным барьером на пути CMV к плоду, в большинстве случаев предохраняют будущего ребенка. Ученные приводят харак-

теристику инфекционных внутриутробных поражений в зависимости от срока гестации, на которых произошло инфицирование (таблица).

Вирус оказывает не благоприятное влияние, прежде всего на состояние иммунной системы детей первого года жизни. Полученные данные свидетельствуют о том, что он, по-видимому, способен существенно повышать заболеваемость и младенческую летальность, при этом в случае микст-инфицирования CMV отводится решающая роль в запуске иммунопатологических процессов [2].

Гипотетически высказывается мнение, что CMV-пневмония по преимуществу обусловлена иммунопатологическими реакциями. Приблизительно у половины детей на первых месяцах жизни процесс в легких вызывается различной сочетанной микрофлорой [3].

При энцефалите нарушается ликвородинамика с формированием выраженной внутричерепной гипертензии. Имеются различные по величине и локализации кровоизлияния в мозговую ткань и желудочковую систему, обусловленные повреждением эндотелия сосудов. Возможны субдуральные гематомы. Наблюдаются гипоплазия отдельных участ-

**Таблица. Характеристика инфекционных внутриутробных поражений**

Тип поражения	Срок гестации	Характер поражения
Бластопатии	0-14 дней	Гибель зародыша или формирование системной патологии, сходной с генетическими заболеваниями
Эмбриопатии	15-75 дней	Пороки развития по органам или на клеточном уровне (истинные пороки). Частое прерывание беременности.
Ранние фетопатии	76-180 дней	Развитие генерализованной воспалительной реакции с преобладанием альтернативного и экссудативного компонентов и исходом в фиброзно-склеротические деформации органов (ложные пороки). Возможно прерывание беременности
Поздние фетопатии	Со 181-го дня до родов	Развитие манифестной воспалительной реакции с поражением различных органов и систем (гепатит, энцефалит, пневмония, кардит и др.).

ков мозга и атрофия коры, приводящие к микроцефалии. Наряду с гематогенным возможен и периневральный путь продвижения вируса по зрительному нерву при наличии CMV-ретинита. Хориоретинит является патогномичным признаком врожденной CMV-инфекции [4].

Поражение печени при цитомегаловирусной инфекции у детей, преимущественно первого года жизни, протекает в виде гепатита с холестатическим синдромом, что объясняется тропностью вируса с гепатоцитам и эпителию желчных протоков. При этом, как правило, клинические признаки нарушения пигментного обмена выражены не отчетливо, цвет кожных покровов изменяется далеко не всегда. Необходимо учитывать, что имеет место и холангит с инфекцией желчных ходов, что также способствует холестазу. Внутрпеченочный холестаз является ключевым звеном патогенеза поражения печени и может быть манифестным (проявляется желтухой) или протекать субклинически (без видимой желтухи). С холестазом тесно сопряжены оксидативный стресс, апоптоз, стеатоз, иммунопатологические процессы, которые, с одной стороны, вызываются холестазом, с другой - способствуют его прогрессированию, образуя порочный круг. Холестаз и связанные с ним апоптоз и стеатоз поддерживают активность процесса при CMV-гепатите. Так как типичные включения обнаруживаются в паренхиме, купферовских клетках и эпителии желчных ходов, исследователи указывают, что цитомегаловирусная инфекция экстрапеченочного желчного протока может прогрессировать в билиарную атрезию [5, 6].

При поражении почек реализуются прямое цитопатическое действие вируса на почечную ткань и повреждающее влияние иммунных комплексов, поступающих через гломерулярный фильтр или образующихся на

месте. Предполагают, что изменения в почках в виде дисплазии и дистрофии канальцевого эпителия, клубочков, а также интерстициального нефрита имеют место во всех случаях перинатального инфицирования [7].

Возможно развитие шока в результате деструкции надпочечников при диссеминированной CMV - инфекции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов О. В. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития у плода и новорожденных детей / О. В. Антонов, И.В.Антонова, О. В. Добаш // Детские инфекции. 2005. - № 2. - С. 64-66.
2. Безнощенко Г. Б. Внутриутробные инфекции (вопросы диагностики и врачебной тактики) / Г. Б. Безнощенко, Т. И. Долгих, Г. В. Кривчик. - М.: Медицинская книга, 2003. 88 с.
3. Боровкова Е. И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода. / Е. И. Боровкова, И. С. Сидорова // Акушерство и гинекология. - 2005. - № 2. С. 20-24.
4. Веденева Г. Н. Особенности течения цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных: автореф. дис.: к-та мед. наук / Г. Н. Веденева; СПб., 1997. 46 с.
5. Внутриутробное инфицирование плода вирусом цитомегалии и субклиническая форма инфекции у новорожденных / С. Г. Чешик и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1995. № 2. - С. 20-24.
6. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин / С.Г. Чешик и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. - № 5.- С. 27-33.
7. К вопросу о диагностике внутриутробной инфекции у новорожденных / Л.Л.Нисевич и др. // Акушерство и гинекология. 1998. - № 3. - С. 16-20.

## SUMMARY

### **Intranatal contamination at cytomegalovirus infection**

**G.Sadybakasova**

*Kyrgyz-Russian Slavonic University, Bishkek, Kyrgyz Republic*

Cytomegalovirus infection is one of the most frequent causes of complicated pregnancy, delivery, intranatal infection, fetal and neonatal congenital anomalies, perinatal morbidity and mortality.

Поступила 12.04.2012

# **ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ**

## **К 70-ТИ ЛЕТИЮ УЧЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ**

### **Учение об эпидемическом процессе, как идеологическая основа развития эпидемиологии инфекционно-паразитарных болезней**

Минуло 70 лет с момента издания учебника по общей эпидемиологии, в котором ее автор, выдающийся украинский эпидемиолог Лев Васильевич Громашевский впервые в развернутой форме представил основные теоретические положения развитой им концепции, которые впоследствии вошли в современную науку под названием "учение об эпидемическом процессе" [1, 2].

Характеризуя общее значение этого учения, даже с позиций современных взглядов на закономерности распространения инфекционных болезней, нельзя не признать, что именно оно стало той идеологической основой, развитие и обогащение которой на протяжении последующих десятилетий привело к формированию современной эпидемиологии, существование которой, как самостоятельной медико-биологической науки, без этого учения, едва ли было бы возможным.

Отдавая дань должного уважения научным заслугам автора учения об эпидемическом процессе, в этом кратком очерке мы попытались вспомнить важнейшие теоретические обобщения, которые будучи прямым или опосредованным, но закономерным результатом развития, расширения, углубления и даже пересмотра положений учения об эпидемическом процессе, стали основой современной эпидемиологической науки, а также проследить как на основе этого учения сформировались теоретические основы современной эпидемиологии.

В основу своего учения Л.В.Громашевс-

кий положил представление о возбудителях инфекционных болезней, как о живых паразитах (одноклеточных микроорганизмах), которые в ходе эволюции приобрели способность внедряться в высокоразвитый многоклеточный организм человека и теплокровных животных и размножаться и накапливаться в нем, а при определенных условиях, выделяясь из него во внешнюю среду, проникать в другой организм, т.е., по существу, заражать его и вызывать в нем развитие инфекционной болезни.

Придерживаясь позиций И.И.Мечникова, он считал эти микроорганизмы патогенными паразитами, которые внедряясь в "макроорганизм" (т.е. организм человека или животного), существуют в нем за счет его жизненных ресурсов и, при этом, причиняют ему вред в форме переносимой им болезни.

Соответственно, болезни, вызываемые такими микроорганизмами, он рассматривал как "инфекционные заболевания" (ИЗ), а названные микроорганизмы - объединил под общей рубрикой "возбудители инфекционных болезней". При этом весь процесс антагонистического взаимодействия возбудителя и зараженного (инфицированного) им организма человека (или животного) от момента заражения последнего и на протяжении всего периода пребывания в нем возбудителя, т.е. на протяжении всего ИЗ, был назван им "инфекционным процессом".

Постулируя паразитическую природу возбудителей ИЗ, утративших в ходе эволюции способность к автономному существова-

нию и самовоспроизводству вне живых организмов, Громашевский пришел к заключению о том, что первоисточником инфекции, т.е. источником возбудителей ИЗ, из которого они могут проникать в организм здоровых людей или животных, могут быть только люди или животные, ранее инфицированные этими возбудителями. Именно эти люди и животные представляют собой "естественную среду пребывания и размножения" и, соответственно, "естественные резервуары" патогенных микроорганизмов - возбудителей соответствующих ИЗ. Их он объединил под общим названием - "источники возбудителей ИЗ".

Характеризуя источники возбудителей ИЗ, Громашевский положил начало систематическому применению в дальнейшем прочно закрепившихся в эпидемиологии терминов "зоонозы" для обозначения ИЗ животных и "антропонозы" - для обозначения ИЗ человека (в этих терминах фигурирует греческое слово "nosos", означающее "болезнь").

Важной частью концепции Л.В.Громашевского является определение биологической сущности эпидемического процесса и формулировка дефиниций его основополагающих элементов и атрибутов.

Введя в эпидемиологию термин "эпидемический процесс", он сумел теоретически воссоединить и связать разобщенные в пространстве и времени отдельные случаи ИЗ, показав, что они являются звеньями одного процесса.

Согласно Громашевскому, эпидемический процесс, являющий собой, ни что иное, как процесс распространения конкретного ИЗ - это непрерывный и закономерный процесс следующих друг за другом и неразрывно связанных друг с другом инфекционных процессов (случаев ИЗ или случаев инфицирования). Приведя эту формулировку, заметим, что последующие попытки ее уточнения не внесли существенного изменения идеи, выраженной автором.

Несомненной заслугой автора стало то, что поясняя сущность эпидемического процесса, автор апеллировал к самой природе паразитизма и отмечал, что существование паразитизма, как такового, возможно

лишь благодаря двум его свойствам: 1) приспособленности к существованию и самовоспроизводству в организме человека или животного, который выступает в качестве "хозяина" и 2) приспособленности к постоянно повторяющейся смене организма "хозяина". Если первое свойство обеспечивает сохранение возбудителя в организме хозяина лишь на протяжении какого-то дискретного промежутка времени, всегда ограниченного продолжительностью ИЗ или, как максимум, продолжительностью жизни самого хозяина, то второе свойство позволяет ему, за счет постоянно повторяющейся смены хозяина, существовать и сохраняться в природе неопределенно долго. Из этих рассуждений следует, что категория "эпидемический процесс" по смысловому содержанию и, главное, по биологической сути шире категории "инфекционный процесс".

Если в основе инфекционного процесса лежит взаимодействие особой возбудителя с конкретным организмом, предопределяющее его сохранение в пределах этого организма и на протяжении периода его существования, то основу эпидемического процесса составляет взаимодействие сменяющейся из поколения в поколение популяции возбудителя с популяцией высших организмов, позволяющее возбудителю преодолев "барьер" смерти хозяина, обрести практическое популяционное "бессмертие" - возможность неопределенно долго существовать в природе как биологическому виду.

Автор считал, что именно эпидемический процесс представляет собой единственную и реальную форму существования ИЗ и сохранения их возбудителей в природе, как биологических видов. Иными словами, эпидемический процесс (в природе - эпизоотический процесс) обеспечивает непрерывность последовательных поколений возбудителя в организме постоянно сменяемых хозяев и его неопределенно длительное существование в природе как биологического вида.

Из изложенного выше нетрудно заключить, что эпидемический процесс формируется из постоянно повторяющихся циклов: "инфицированный организм - возбудитель - неинфицированный организм".

Каждый такой цикл, в свою очередь, включает три неразрывно связанных между собой звена: 1) источник возбудителя инфекции; 2) передача инфекции от одного организма другому и 3) неинфицированный организм, к которому адаптирован возбудитель и в который он может проникнуть. Совмещение этих трех звеньев в пространстве и во времени является обязательным условием существования эпидемического процесса. Совокупность этих звеньев получила название "эпидемиологической триады" или "эпидемиологической цепи".

Эти звенья Громашевский назвал "движущими факторами эпидемического процесса", поскольку при отсутствии хотя бы одного из них эпидемический (эпизоотический) процесс не возникает, а уже возникший - прекращается, причем "остановка" эпидемического процесса равносильна уничтожению возбудителя как вида и ликвидации данной ИЗ, как самостоятельной этионологической формы.

Поскольку любой "хозяин" рано или поздно умирает, сохранение возбудителя в природе становится возможным лишь при условии его перемещения из одного организма в другой. Такое перемещение возбудителя из организма в организм он называл "передачей инфекции" (или заражением или инфицированием), а механизмы, обеспечивающие такое перемещение - механизмами передачи ИЗ.

Надо особо отметить, что именно доказательство положения об основополагающей значимости механизма передачи инфекции в поддержании эпидемического процесса составляет важнейший компонент вклада Громашевского в мировую науку, а это положение, раскрывающее два основных момента, обеспечивающих непрерывность процесса взаимодействия двух популяций - микроорганизмов и хозяев, считается сердцевинной всего учения об эпидемическом процессе.

Первый из этих моментов связан с тропизмом возбудителей ИЗ к определенным клеточно-тканевым системам организма и их "накоплением" в основном лишь в определенных органах и тканях. Эту закономерность автор называл "преимущественной

локализацией" возбудителя в организме.

Второй момент состоит в том, что преимущественная локализация возбудителя предопределяет те пути, которыми возбудитель из организма выводится во внешнюю среду в наибольших количествах и, во всяком случае, достаточных не только для выживания во внешней среде, но и проникновения в организм "нового" хозяина.

Взяв за основу эти два момента, автор заключил, что пути выхода возбудителей ИЗ из инфицированного организма прямо определяются их преимущественной локализацией в организме, которая зависит от их клеточно-тканевого тропизма. Учитывая, что особенности последнего являются результатом эволюционно приобретенного свойства возбудителя, автор пришел к важному в теоретическом отношении выводу о том, что эволюционно сформировавшиеся механизмы передачи разных возбудителей (по сути особенности их перемещения из организма в организм при смене хозяина) находятся в строгом соответствии с их преимущественной локализацией в организме.

Иными словами Громашевский показал исключительную важность взаимосвязи и взаимообусловленности механизма передачи инфекции, основной локализации патологического процесса, лежащего в основе конкретного ИЗ и преимущественной локализации соответствующего возбудителя.

Детально рассматривая механизмы передачи разных ИЗ, он пришел к выводу о том, что любой из этих механизмов включает 3 последовательные фазы: 1) выведение возбудителя из инфицированного организма; 2) пребывание возбудителя во внешней среде и 3) внедрение возбудителя в другой организм.

Обобщив известные особенности распространения целого ряда ИЗ, Громашевский пришел к выводу о том, что любые пути выделения возбудителей из инфицированного организма в принципе могут стать основой для реализации процесса заражения другого организма. Однако наибольшее эпидемиологическое значение имеют лишь три пути выделения: 1) с фекалиями; 2) с выдыхаемым воздухом и 3) через покровные ткани

(чаще, через слизистые оболочки);

При этом, во всех случаях, даже при прямом механическом контакте (соприкосновении) частей тел, возбудители ИЗ перемещаются посредством объектов внешней среды, переносящих их из внешней среды в организм и объединяемых им под названием "факторов передачи" (ФП). При этом передача возбудителя осуществляется в 2 этапа: а) выделяемые из организма возбудители контаминируют ФП и б) контаминированные возбудителями ФП переносят их в те части организма, где они могут проникнуть внутрь организма.

Роль ФП могут играть воздух, питьевая вода, продукты питания, а также разнообразные "фомиты", под которыми в англоязычной литературе (fomites) понимают любые неодушевленные предметы, приходящие в прямой контакт с источником инфекции и принимающие участие в переносе возбудителей ИЗ. Наряду с основными (первичными), могут быть и дополнительные (промежуточные, вторичные) ФП - они контаминируются возбудителем, переносимым в них из основных ФП.

И наконец, роль ФП могут играть "живые переносчики" возбудителей - кровососущие эктопаразиты (насекомые и членистоногие), питающиеся кровью или лимфой организма-хозяина - комары, москиты, слепни, блохи, вши, клещи и др. В этих случаях возбудители передаются посредством укуса этих существ и насасывания ими крови инфицированного организма - последняя становится основным ФП, а сами эктопаразиты - дополнительными ФП, переносящими эту кровь в неинфицированный организм. Такую передачу возбудителя ИЗ называли "трансмиссивной", а распространяемые при этом ИЗ - "трансмиссивными". В то же время, если насекомые переносят возбудитель без укуса (например, мухи переносящие бактерии на лапках), то передача не признавалась трансмиссивной, а насекомых рассматривали как особую разновидность механических ФП.

Обобщив эти сведения, на основе изложенных выше принципов и с учетом наиболее частой локализации возбудителей в четырех функциональных системах организма человека и теплокровных животных Грома-

шевский выделил 4 механизма передачи возбудителя: 1) фекально-оральный; 2) респираторный или воздушно-дыхательный; 3) контактный и 4) кровяной или трансмиссивный.

К этому надо добавить и то, что в концепции Громашевского категория "механизм передачи", как сложный и трехфазный процесс, четко отделена от понятия "путь передачи возбудителя", под которым автор понимал лишь конкретный путь перемещения контаминированного возбудителем ФП.

Такая трактовка, с учетом потенциально-го разнообразия ФП, предусматривала возможность реализации одного и того же механизма передачи посредством различных ФП, а значит и разных путей передачи возбудителя. При этом, число возможных путей передачи соответствовало числу возможных ФП, обеспечивающих этот путь, "доставляя" возбудитель к определенным "воротам инфекции", расположение которых позволяло определить способ и конкретное место проникновения возбудителя во внутреннюю среду организма.

При этом сходные пути передачи возбудителя рассматриваются в пределах какого-либо одного механизма передачи. Так, респираторный механизм включает воздушно-капельный и воздушно-пылевой пути передачи, трансмиссивный механизм - специфический (инокуляция в момент укуса) и неспецифический (контаминация ранки от укуса) пути передачи, а кишечный - водный, пищевой и др.

Таким образом, Л.В.Громашевский выделил 4 типа механизмов передачи, показав, что каждый из них специфичен и потому свойственен лишь определенной группе ИЗ.

На основе такой специфичности механизмов передачи, заключающейся в строгом соответствии этих механизмов преимущественной локализации их возбудителей в организме, он разделил ИЗ на 4 группы: 1) кишечные инфекции с фекально-оральным механизмом передачи возбудителей; 2) дыхательные инфекции с аэрогенным механизмом передачи возбудителей; 3) кровяные инфекции с "трансмиссивным" механизмом передачи и 4) наружно-покровные инфекции

с контактным (поверхностно-контактным) механизмом передачи возбудителей.

Такое подразделение легло в основу впервые разработанной Л.В.Громашевским классификации, названной им "рациональной эпидемиологической классификацией ИЗ".

Надо сказать, что учение Громашевского об эпидемическом процессе в определенной степени касалось и его третьего последнего звена - организма человека, восприимчивого к возбудителю соответствующей ИЗ, представляющего собой для него "новую" среду обитания, пригодную для дальнейшей жизнедеятельности. Однако, отметив роль иммунологической реактивности, как фактора, способного влиять на интенсивность эпидемического процесса, автор с определенностью высказал и в дальнейшем поддерживал мнение о том, что вопросы, связанные с резистентностью и иммунитетом к ИЗ относятся в большей степени к области инфекционной патологии и, лишь косвенно, к общей эпидемиологии [3].

И наконец, Громашевский подчеркивал, что эпидемический процесс происходит на популяционном уровне и потому его течение подвержено действию экологических, т.е. природных факторов. С другой стороны, поскольку эпидемический процесс протекает в человеческом обществе, на него могут влиять и социальные факторы. Последнее проявляется опосредствовано, через воздействие человека на природу. Факторы, посредством которых реализуется такое действие автор называл "антропургическими" (от греч. *ergon* - работа).

Так, деятельность людей, чаще неумышленная, может обусловить расширение масштабов распространения эпизоотического процесса. С другой стороны освоение новых территорий и проведение ряда агротехнических работ (вспашка, корчевка леса, осушение болот и др.) могут способствовать и даже непосредственно обусловить исчезновение природных очагов инфекционных заболеваний.

Завершая краткую характеристику учения Громашевского, отметим, что все основное содержание своей концепции он лако-

нично, но с исчерпывающей полнотой представил в форме 6 важнейших положений, названных им "законами" общей эпидемиологии ИЗ. Эти "законы" в оригинальной редакции автора приведены в таблице.

Пользуясь этой таблицей, мы рассмотрим как за истекшие десятилетия изменились взгляды на явления и процессы, характеризующиеся каждым из этих "законов" эпидемиологии и какие проблемы возникали и ныне существует при трактовке этих явлений и процессов с позиций современных знаний об инфекционной патологии и закономерностях ее распространения в социально значимых масштабах.

В первую очередь, надо подчеркнуть, что учение Л.В.Громашевского, как таковое, было разработано в период, когда сведения об экологии микроорганизмов и вирусов оставались весьма ограниченными, многие особенности биологии микроорганизмов и их взаимоотношений с организмом человека оставались неизвестными, а иммунология, как наука, еще не сформировалась.

За минувшие 70 лет к эпидемиологическим исследованиям были привлечены новые методы, заимствованные из смежных, интенсивно развивающихся наук, что позволило намного глубже проникнуть в детали процесса взаимодействия возбудителей и организма и их взаимоотношений на популяционно-экологическом уровне. Сформировалась иммунология, а совсем недавно изменились существующие представления о роли врожденного иммунитета в обеспечении резистентности организма к возбудителям ИЗ.

И, наконец, за минувшие десятилетия появились новые ИЗ, число которых на сегодняшний день приближается к двум десяткам. Более примерно столько же насчитывает группа давно известных ИЗ, возбудители которых ранее оставались неизвестными, а также болезней, прежде считавшиеся неинфекционными [4].

Неудивительно, что по мере расширения и углубления знаний в области инфекционной патологии, часть положений этого учения была дополнена новыми фактами и закономерностями и даже переосмыслена с учетом достижений целого ряда биологических

Таблица. "Законы" эпидемиологии инфекционных болезней  
(по Л.В.Громашевскому, 1941)

<p><b>1-й закон:</b> источником заразного начала является зараженный (больной и иногда здоровый) организм человека или (при зоонозах) животного.</p>
<p><b>2-й закон:</b> преимущественная локализация возбудителя в организме и механизм его передачи от одного индивидуума к другому находятся в полном и обязательном соответствии между собой; они представляют собой взаимно обуславливающие друг друга явления, которые, закономерно сменяя друг друга, образуют непрерывную цепь, обеспечивающую сохранение вида возбудителя в природе, а вместе с тем и непрерывность эпидемического процесса при любой инфекционной болезни.</p>
<p><b>3-й закон:</b> специфическая локализация возбудителей заразных болезней в организме, соответствующий механизм передачи и определяемая ими сумма основных биологических свойств возбудителей представляет собой комплексный объективный признак, который и может быть положен в основу рациональной классификации инфекционных болезней человека, согласно которой все они могут быть распределены на 4 группы: 1) кишечные инфекции, 2) инфекции дыхательных путей; 3) кровяные инфекции и 4) инфекции наружных покровов.</p>
<p><b>4-й закон:</b> эпидемический процесс возникает и поддерживается только при сочетанном действии трех непосредственных движущих факторов или агентов, каковыми являются: 1) наличие источника инфекции, 2) осуществление механизма передачи и 3) восприимчивость населения к данной инфекции. При выключении же хотя бы одного из этих факторов эпидемический процесс прекращается.</p>
<p><b>5-й "закон":</b> природные и социальные явления обуславливают количественные и качественные изменения в ходе эпидемического процесса путем воздействия на непосредственные движущие силы его (источник инфекции, механизм передачи и восприимчивость), а они являются вторичными или посредственными движущими силами эпидемического процесса.</p>
<p><b>6-й закон:</b> эпидемиология любой заразной болезни в ходе человеческой истории может претерпевать соответствующие изменения, если в социальной жизни общества происходят изменения, способные воздействовать стимулирующим или угнетающим образом на непосредственные движущие силы данного эпидемиологического процесса; для чего вовсе не требуется, чтобы в биологической основе соответствующей болезни наступали какие-либо изменения.</p>

и медицинских наук.

Начнем с того, что в середине 70-х гг XX в было доказано, что некоторые виды патогенных бактерий, грибов и простейших могут, как и сапрофитные (от греч. *sargos* - гнилой и *phyton* - растение) микроорганизмы, способны неопределенно долго автономно существовать и размножаться во объектах окружающей среды (вне организмов животных и людей) и, при этом, сохраняют способность, проникнув в эти организмы, вызывать соответствующие ИЗ.

Учитывая это обстоятельство крупный петербургский эпидемиолог В.Д.Беляков в 1976 г предложил, в зависимости от основного естественного резервуара возбудителей, наряду с антропонозными и зоонозными ИЗ, выделить еще одну группу ИЗ, объединив их под названием "сапронозы" [5].

Заметим, что последний термин для обозначения болезней людей и животных, вызываемых микробами, способными размножаться во внешней среде, являющейся для них местом обитания был впервые использован московским эпидемиологом В.И.Терских

еще в 1958 г [6].

Позднее, уже в начале 90-х, когда перечень сапронозных ИЗ значительно расширился, было предложено среди сапронозов выделить 3 подгруппы болезней - почвенные, водные и зоофильные сапронозы, сохранение возбудителей которых связано с сочленами почвенных или водных экосистем или же с животными, без выраженной для них самих патогенностью [7].

Соответственно, изменилась и современная формулировка 1-го "закона" эпидемиологии: "Источником инфекции являются зараженный организм человека или животного или же естественная среда обитания возбудителя" [8].

Вместе с тем, нельзя не отметить, что этот "закон" в первоначальной формулировке самого Л.В.Громашевского остался неизменным лишь применительно к вирусам, полностью лишенным способности к самовоспроизводству вне живых организмов и потому неразрывно связанным с организмами человека или/и животных [9].

Существенные изменения претерпели и

взгляды на механизмы передачи возбудителей ИЗ и пути их распространения. Выяснилось, что выделенные Громашевским типы механизмов передачи далеко не исчерпывают все существующие возможности заражения человека [10].

В этой связи уместно вспомнить ситуации с ИЗ, которые могли передаваться от матери плоду на протяжении беременности, а также с такими распространенными ИЗ вирусной этиологии, как гепатит В и синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Рассматривая первую из ситуаций, отметим, что к моменту создания концепции Громашевского было известно, что, как минимум, при сифилисе существует возможность внутриутробного инфицирования плода - врожденный сифилис был известен еще в XVIII в и детально описан в трудах Фурнье и Хатчинсона в конце XIX в, а гипотеза о возможности передачи заболевания "герминативным" путем (т.е. посредством половых клеток) обсуждалась еще в начале XX в.

Однако этот путь заражения не был принят во внимание Громашевским, считавшим его достаточно редким и не имеющим существенного эпидемиологического значения. Между тем, к середине XX в была показана возможность внутриутробного инфицирования при ряде других ИЗ - токсоплазмозе, листериозе, краснухе и др.

На протяжении последней четверти XX в выяснилось, что в целом ряде случаев инфицирование плода, прежде считавшееся результатом внутриутробного заражения, происходит во время родов. Такое заражение было отмечено не только при вирусных ИЗ (при гепатитах В и С, ВИЧ-инфекции, герпетических, аденовирусной и других инфекциях), но и при ряде бактериальных ИЗ (при урогенитальном микоплазмозе, гонорее, эшерихиозах, кокковых инфекциях, кандидозе) [10].

И хотя внутриутробное или пренатальное (происходящее до наступления родов) и интранатальное (происходящее в момент родов) заражения имели определенные различия, эти случаи стали объединять под общей рубрикой "вертикальное" заражение, поскольку возбудители передаются от особей

одного поколения особям другого, дочернего поколения. Этот термин позволял отличить такое заражение от всех известных случаев распространения инфекции, происходящих "горизонтально" - в пределах популяции одного поколения особей.

Документированная возможность вертикального инфицирования плода от матери, происходящего в естественных условиях требовала решения вопроса о месте такого пути среди других путей заражения человека. Однако достичь единого мнения по этому вопросу не удалось до сегодняшнего дня, поскольку разные ученые трактуют "вертикальное" инфицирование по-разному [11].

Так, было предложено выделить еще один самостоятельный (помимо 4-х упомянутых выше) механизм передачи возбудителя и назвать его "вертикальным механизмом" [10].

Однако такой подход приводил к противоречию с общепринятой дефиницией категории "механизм инфицирования", неотъемлемым атрибутом которого является трехфазность и, в частности, наличие 2-й фазы - пребывания возбудителя во внешней среде [12].

Очевидно, что во всех случаях вертикального заражения возбудитель не покидает пределы организма матери, а роль единственного ФП играет сама кровь, являющаяся "частью" организма матери, а не объектом внешней среды [13].

В этом смысле "вертикальным" можно признать лишь механизм, в основе которого лежит передача возбудителя только сперматозоидами (но не яйцеклеткой, которая также постоянно пребывает в организме). Но сегодня считается, что посредством такого "механизма" могут передаваться лишь эндогенные ретровирусы, хотя такому механизму больше подошло бы название "герминативно-генетический".

При более тщательном рассмотрении процесса переноса возбудителя из организма матери в организм плода удастся выделить несколько вариантов такой передачи, реализуемых на разных этапах внутриутробного развития: от имплантации бластоцисты в стенку матки и после формирования плацен-

ты (трансплацентарная передача).

С учетом такой возможности, было предложено различать инфицирование: 1) эмбриона; 2) плода со сформировавшимся собственным кровообращением; 3) плода со сформировавшимися околоплодными пузырями (заражение при заглатывании или аспирации плодом контаминированных возбудителем околоплодных вод) и 4) интранатальное заражение [14].

Однако очевидно, что подобное детальное разделение возможных вариантов заражения едва ли оправдано с научно-практической точки зрения - его достаточно ограничить выделением двух вариантов инфицирования: 1) пренатального трансплацентарного [15] и 2) пренатального "околоплодно-контаминационного" [11]. При этом оба варианта могут считаться сходными путями заражения, но не самостоятельным механизмом передачи возбудителя.

Что же касается вопроса об интранатальном инфицировании, то этот путь может быть признан одним из вариантов контактного механизма передачи возбудителя, поскольку заражение происходит в момент непосредственного контакта покровных тканей новорожденного и родовых путей, который неизбежно сопровождается микротравматизацией этих тканей. В то же время, следует признать, что интранатальное заражение занимает промежуточное место между "горизонтальной" и "вертикальной" передачей возбудителей ИЗ [10].

Здесь же уместно заметить, что вертикальный путь передачи инфекций, как таковой, едва ли может сравниться по эпидемиологическому значению с другими путями распространения тех же инфекций, причем не только потому, что он обеспечивает заражение, как правило, лишь одного человека (многоплодие у человека - довольно редкое явление) и одна инфицированная женщина даже на протяжении всей жизни способна заразить всего несколько человек (детей).

Дело в том, что вертикально инфицированные дети, даже оставаясь источниками инфекции (при хронических инфекциях), начнут активно распространять инфекцию другим людям этим же путем (причем

лишь девочки) или даже посредством других путей (например, полового), только достигнув репродуктивного возраста. Но в этом случае лишь один цикл эпидемического процесса может растянуться на несколько лет. В подобной ситуации редкие случаи заражения будут отделены друг от друга большими промежутками времени, а заболеваемость будет внешне проявляться как спорадическая.

Тем не менее, распространение инфекций вертикальным путем должно относиться к категории "эпидемический процесс", как минимум, формально, поскольку, во-первых, под этой категорией принято понимать любой процесс возникновения и распространения инфекционных заболеваний людей и, во-вторых, этот путь передачи в принципе способен, хотя бы теоретически, обеспечить сохранение в природе возбудителя.

Вторая из упомянутых выше ситуаций возникла при попытках точно определить ведущие механизмы передачи вируса гепатита В, а также вирусов СПИД и гепатита С, появившихся на эпидемиологической "арене" только в 80-е гг XX в [16]. Оказалось, что эти вирусы постоянно присутствуют в крови, что сближает эти инфекции с кровяными инфекциями. В то же время, эти вирусы могут передаваться половым путем, рассматриваемым в пределах контактного механизма, что определяет их сходство с инфекциями наружных покровов.

К началу 90-х гг выяснилось, что наиболее существенной эпидемиологической особенностью этих инфекций являются "дуализм механизмов передачи вирусов и плюрализм путей распространения" [13].

"Дуализм" механизмов инфицирования состоит в том, что в зависимости от условий, в которых происходит заражение, эти вирусы способны передаваться посредством одного из двух механизмов.

Первый из них - реализуемый в естественных условиях контактный механизм, при котором вирусы передаются вместе с содержащими их кровью или другими биожидкостями, выполняющими при этом функцию основных ФП этих вирусов.

Второй механизм передачи не имеет ана-

логов среди 4-х естественных механизмов и реализуется только при участии людей и лишь посредством вторичных ФП, которые способны наносить колюще-режущие повреждения кожно-слизистых покровов тела. Будучи загрязнены вирусодержащей кровью, такие ФП механически переносят вирус в место повреждения. Ясно, что хотя и в этом случае роль первичного ФП играет кровь, этот механизм не только искусственен (искусственен), но и антропогенен (опосредован деятельностью человека).

"Плюрализм" путей распространения этих вирусов выражается в том, что каждый из двух механизмов инфицирования может реализоваться посредством нескольких путей передачи. Так, первый механизм обеспечивает передачу вирусов половым, интранатальным и галактогенным путями, а второй механизм - передачу вирусов разными загрязненными кровью медицинскими или другими инструментами или парентерально вводимыми в организм лекарственными препаратами и др.

Заметим, что из-за разнообразия возможных вторичных ФП, участвующих в реализации второго механизма передачи, последний все еще не имеет общепринятого названия и до сих пор обозначается по-разному [17]. Так, в противовес известным естественным механизмам инфицирования, его можно было бы назвать "антропогенным", что однако не указывало бы на существование этого механизма. С этой же целью можно было бы использовать префикс "ятрогенный", который, однако, не отражал того, что этот механизм инфицирования широко реализуется и вне медицинской практики и, в частности, среди потребителей инъекционных наркотиков.

В середине 90-х гг для названия этого механизма было предложено использовать термин "искусственным" [10]. Но этот термин оказался недостаточно конкретным и используя его приходилось указывать инфекции, передачу которых он обеспечивает [18].

Более того, этот термин ассоциируется с некой случайностью заражения, а не с устойчиво воспроизводимым процессом, которым, по определению является любой механизм инфицирования [11]. Наконец, этот же

термин ранее широко применялся для обобщенного обозначения путей передачи указанных вирусов [15].

В тот же период появился термин "гемоконтактный механизм", первоначально предложенный для объединения лишь естественных путей передачи гепатита В - при бытовых контактах и внутриутробном инфицировании плода [19]. Однако позднее этот термин стали часто применять для обозначения всех искусственных путей заражения не только гепатита В, но и ВИЧ-инфекции и гепатита С [11]. Другой термин - "гемотрансмиссивный механизм", используемый в основном гематологами, имеет аналогичную смысловую нагрузку, но явно неудачную форму, поскольку все кровяные инфекции, по сути являются гемотрансмиссивными [20]. Более конкретным оказался термин "парентеральный механизм", прямо указывающий на отличительную особенность всех этих инфекций - заражение путем непосредственного проникновения вируса во внутреннюю среду организма [21].

И, наконец, данный механизм инфицирования, объединяющий все искусственные пути передачи вирусов, продолжают по традиции называть "трансфузионным", используя термин, возникший на основе сокращения прежде широко применявшегося термина "посттрансфузионный гепатит" и ныне ставшего частью группового названия гепатитов В и С - "трансфузионно передающиеся вирусные гепатиты". Более того, аргументом в пользу предпочтения именно этого названия можно считать и то, что изучение всех названных вирусных инфекций и разработка методов их профилактики составляет одну из двух задач трансфузиологии - самостоятельной научно-практической отрасли медицины, сформировавшейся в конце 80-х гг прошлого века.

И наконец, рассматривая изменения взглядов на трактовку механизмов передачи возбудителей, надо отметить, что такие изменения наметились в отношении этих механизмов при сапронозных ИЗ.

Прежде всего отметим, что говорить о механизме передачи возбудителей сапронозов достаточно сложно, поскольку в этих

случаях невозможно провести границу между 1-й и 2-й фазами реализации такого механизма - в итоге приходится рассматривать лишь пути заражения, которые соответствуют путям проникновения возбудителей в организм. Для решения вопроса о механизме передачи возбудителей сапронозов можно было использовать ранее предложенный критерий - механизм передачи возбудителя среди естественных хозяев [8]. Однако механизмы перемещения возбудителей конкретных инфекций среди естественных хозяев, а это не всегда точно установленные сочлены почвенных и водных экосистем, во многих случаях до сих пор окончательно не выяснены.

Кроме того, непросто и однозначно определить основную естественную среду обитания (основной резервуар) возбудителей сапронозов. Некоторые из них могут длительно размножаться как в организме животных, так и в почвенной экосистеме (например, иерсинии) или в водной экосистеме (галофильные вибрионы). Так, некоторые условно-патогенные микроорганизмы являются представителями нормальной микрофлоры кишечника человека и могут считаться антропонозами, хотя они же способны к автономному существованию вне организма человека (и животных). И именно последнее противоречие явилось одним из мотивов появления предложения разделить сапронозы на две подгруппы - сапроантропонозы и сапрозоонозы [22].

И, наконец, отдельного рассмотрения требует эволюция эпидемиологической классификации ИЗ (ЭКИЗ), разработанной Л.В.Громашевским. Заметим, что сам автор, признавая, что ЭКИЗ не является абсолютной и может со временем дополняться, автор указал и особую группу ИЗ, не вошедших ни в одну из выделенных им групп и не изученных в той степени, которая позволила бы их безоговорочно отнести к какой-либо из этих групп [1].

Действительно, будучи построенной на естественном принципе, классификация Громашевского, тем не менее, не была безупречной.

ЭКИЗ охватывала ИЗ не только человека, но и ИЗ, которыми человек заражается от животных и, в том числе, которые существенно

отличались в эпидемиологическом отношении от оказавшихся с ними в одной группе болезней, поражающих только человека. Поэтому в 1952 г И.И.Елкин предложил каждую классификационную группу ИЗ разделить на антропонозы (болезни, свойственные человеку) и зоонозы (болезни животных, но к которым восприимчив и человек).

После того, как в середине 70-х гг была выделена группа сапронозных ИЗ, встал непростой вопрос об их месте в ЭКИЗ. По предложению В.Д.Белякова эти ИЗ также были разделены на соответствующие группы, в зависимости от локализации возбудителя в организме и ведущего механизма его передачи при заражении человека [5].

Это предложение было учтено в варианте ЭКИЗ, разработанном в 1994 г, в которой все ИЗ с учетом резервуаров возбудителей были разделены на 3 класса (антропонозы, зоонозы и сапронозы), а в качестве основы эпидемиологической группировки ИЗ всех классов был использован универсальный критерий - основная локализация возбудителя в организме человека и ведущий механизм (или пути) его заражения из этих резервуаров [23].

И хотя этот вариант ЭКИЗ сегодня считается наиболее рациональной, он не лишен недостатков и, в дальнейшем, по мере расширения и углубления научной информации, будет пересмотрен. К примеру, в этом варианте ЭКИЗ ВИЧ-инфекция и гепатиты В и С отнесены к инфекциям наружных покровов с контактным механизмом передачи вирусов. Между тем, по указанным выше причинам применение принципов ЭКИЗ в отношении этих инфекций достаточно сложно, поскольку в современном обществе они распространяются посредством механизма инфицирования, непредусмотренного в ЭКИЗ и, даже не имеющего пока, как уже отмечалось, общепринятого названия.

Определенные сложности возникли и при решении вопросов, связанных с уточнением места в ЭКИЗ некоторых зоонозов. Поясняя сущность этих вопросов, уместно вспомнить некоторые эпидемиологические особенности зоонозов.

Возбудители зоонозов не приспособлены

к размножению в организме людей, а проникновение их возбудителей в организм человека вызывает у него заболевание, но не становится причиной развития эпидемического процесса, ибо человек для них становится своеобразным биологическим "тупиком" из-за отсутствия условий, необходимых для реализации механизма передачи возбудителей другим людям. Поэтому считается, что хотя при некоторых зоонозах человек может стать источником зоонозной инфекции для людей (при чуме, желтой лихорадке и др.), но устойчиво циркулировать среди людей возбудители зоонозных инфекций, как правило, не могут.

В свое время предлагалось обособить еще одну группу заболеваний и назвать их антропозоонозами, на том основании, что их возбудители в филогенезе приспособились как к человеку, так и к определенным видам животных и при определенных условиях могут передаваться человеку и распространяться среди людей. Поэтому, вызываемые ими эпидемический и эпизоотический процессы носят сопряженный характер. Так, чума, будучи зоонозом, передается от животного к животному только посредством живых переносчиков, но передавшись человеку трансмиссивным путем, способна "дальше" распространяться среди людей аэрогенным путем.

Однако учитывая, что главную роль в поддержании этих ИЗ играют именно животные, в конце концов, антропозоонозы были отнесены к зоонозам. В то же время, было предложено среди зоонозов различить облигатно-трансмиссивные, факультативно-трансмиссивные и нетрансмиссивные инфекции [8].

Заметим, что Л.В.Громашевский полагал, что "в случае заражения человека от животного" ... "должен действовать тот именно по существу специфический механизм передачи возбудителей, который в естественных условиях поддерживает цепь передачи этой инфекции в животном мире" [3]. Однако в дальнейшем выяснилось, что при некоторых зоонозах механизмы передачи возбудителей среди животных не совпадают с механизмами заражения человека. Так, некоторые ин-

фекции среди животных распространяются преимущественно посредством фекально-орального механизма, а среди людей - в основном контактного или даже аэрогенного механизмов. Подобное классификационное противоречие удалось преодолеть лишь взяв за основу более стабильный критерий - основную локализацию возбудителя в организме человека и ведущий механизм его заражения [23].

Итак, хотя предложенная Л.В.Громашевским ЭКИЗ за минувшие 70 лет значительно расширилась и дополнилась рядом новых классификационных критериев, изначально положенные в ее основу принципы сохранили свое научное значение и во всех последующих вариантах ЭКИЗ использовались в качестве основополагающих критериев для разделения ИЗ по эпидемиологическим признакам. Так, предложенная уже в начале XXI в "эколого-эпидемиологическая классификация" также предусматривает разделение ИЗ на классы по основному резервуару возбудителя, а внутри них - на группы, по ведущему механизму его передачи и основной локализации возбудителя в организме человека [24].

В заключение надо подчеркнуть, что сегодня эпидемиология ИЗ представляет собой обширную синтетическую науку, в которой учение об эпидемиологическом процессе составляет лишь часть. Но именно эта часть формирует идеологическую "сердцевину" эпидемиологии, содержащую смысловое содержание всех важнейших дефиниций, категорий и понятий эпидемиологии.

В свое время создание этого учения явилось крупной вехой в развитии теоретических основ эпидемиологии и сыграло труднооценимую роль в разработке стратегии научно-обоснованной системы эпидемиологического надзора и тактики мер борьбы с ИЗ путем селективного воздействия на разные звенья эпидемического процесса.

И, сегодня, в эпоху интенсивного развития молекулярной эпидемиологии и переосмысления природы и раскрытия роли генетических, иммунологических и социально-экономических стимулов, влияющих на процессы распространения ИЗ, учение об эпидемиологическом процессе не утратило своего значе-

ния, как одной из базисных идеологических концепций, на которой была построена и ныне стоит современная эпидемиология.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Громашевский Л.В. Общая эпидемиология. Руководство для врачей и студентов. М. -Л.: Медгиз, 1941;
2. Беляков В.Д. Учение Л.В.Громашевского об эпидемическом процессе и развитие этого учения на современном этапе. // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1984, N.7, с.115-118;
3. Громашевский Л.В. Механизм передачи инфекции: учение о механизме передачи возбудителей инфекционных болезней и его значение в эпидемиологии. Киев: Гос. Мед. Изд-во УССР, 1958;
4. Белозеров Е.С., Иоанниди Е.А. Курс эпидемиологии. Элиста: АПП Джангар, 2005;
5. Беляков В.Д. Военная эпидемиология: учебник. Л.: Медицина, 1976;
6. Терских В.И. Сапронозы (о болезнях людей и животных, вызываемых микробами, способными размножаться вне организма во внешней среде, являющейся для них местом обитания) // Журн. микробиол., 1958, N.8, с.118-122;
7. Литвин В.Ю., Шляхов Э.Н. Экологические аспекты эпидемиологии. / Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Под ред. В.И.Покровского. М.: Медицина, 1993, т.1, с.55-57;
8. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология: учебник. М.: Медицина, 1989;
9. Мамедов М.К. Вирусные заболевания человека: принципы диагностики, лечение и профилактика. Баку: Билик, 2002, с.107-141;
10. Ковалева Е.П. О механизмах передачи инфекции в свете новых данных. // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1995, N.1, с.103-106.
11. Сергевнин В.И. Механизмы передачи возбудителей и экологоэпидемиологическая классификация инфекционных и паразитарных болезней человека. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2012, N.2, с.4-9;
12. Шкарин В.В., Благодравов А.С. Термины и определения в эпидемиологии. Н.Новгород: НГМА, 2010;
13. Мамедов М.К., А.Э.Дадашева А.Э. Характеристика механизмов инфицирования и путей распространения вирусов гепатита В и С и оценка их эпидемиологического значения. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2012, N.2, с.3-12;
14. Ряпис Л.А., Брико Н.И., Покровский В.И. Вертикальная передача возбудителей болезней человека и ее соотношение с классическими типами механизма передачи. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2000, N.4, с.46-49;
15. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб.: Теза, 1998;
16. Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные инфекции: проблемы классификации и номенклатуры. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.2, с.55-60;
17. Сергевнин В.И. Механизмы и пути передачи возбудителей инфекционных и паразитарных болезней человека. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2004, N.3, с.51-53;
18. Ковалева Е.П., Семина Н.А., Храпунова И.А. и др. Артифициальный механизм передачи возбудителей вирусных гепатитов. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2000, N.2, с.40-43;
19. Шляхтенко Л.И., Мукомолов С.А., Нечаев В.В., Крыга Л.Н. Теоретические основы эпидемиологии вирусного гепатита В. // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1998, N.4, с.25-29;
20. Голосова Т.В., Никитин И.К. Гемотрансмиссивные инфекции. М.: МИА, 2003;
21. Шахгильдян И.А., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. М.: ВУНМИЦ Росздава, 2003;
22. Покровский В.И., Ряпис Л.А. Прикладные и естественно-научные классификации инфекционных и паразитарных болезней человека. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2008, N.6, с.5-9;
23. Черкасский Б.Л. Инфекционные и паразитарные болезни человека: справочник эпидемиолога. М.: Медицина, 1994;
24. Сергевнин В.И. Эколого-эпидемиологическая классификация инфекционных и паразитарных болезней человека: проблемы и пути решения. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2002, N.2, с.54-57.

## **К 70-ТИ ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА Р.А.АХУНДОВА**



*17 июня 2012 г исполнилось 70 лет со дня рождения известного азербайджанского ученого-фармаколога, Рамиза Аталла оглы Ахундова доктора биологических наук, профессора, действительного члена Международной экоэнергетической академии и члена редакционной коллегии журнала "Биомедицина".*

*В 1961 г он поступил и в 1966 г закончил фармацевтический факультет Азербайджанского медицинского института им. Нариманова. Проработав 3 года на различных должностях в системе Главного аптечного управления Минздрава, в 1969 г он поступил в очную аспирантуру АМИ им. Н.Нариманова по специальности "фармакология".*

*В 1973 г он успешно защитил кандидатскую диссертацию, посвященную токсико-фармакологическому изучению противотуберкулезных препаратов. После окончания аспирантуры Р.А.Ахундов был направлен в Центральную научно-исследовательскую лабораторию АМИ, где организовал группу фармакологии, на основе ко-*

*торой был создан и ныне возглавляемый им отдел фармакологии Научно-исследовательского центра Азербайджанского медицинского университета.*

*В 1983 г Р.А.Ахундов был направлен в докторантуру в г.Москву, в НИИ фармакологии АМН СССР. Здесь он провел исследования, посвященные изучению ноотропных и противогипоксических средств. Эти исследования стали основой его докторской диссертации, которую он защитил в 1989 г в г.Москве.*

*Вернувшись на родину, он продолжил исследования по созданию новых средств на основе лекарственных ресурсов республики. С 1992 г, оставаясь руководителем отдела фармакологии НИЦ, начал преподавательскую деятельность на кафедре фармакологии.*

*Вскоре он был утвержден в ученом звании профессора этой кафедры. В 2001 г Р.А.Ахундов был избран действительным членом Международной экоэнергетической академии.*

*В разные годы Р.А.Ахундов являлся: членом Проблемной комиссии по фармакологии психотропных средств при Президиуме АМН СССР (1989-1992 гг), членом Фармакологического и фармакопейного комитета Минздрава Азербайджанской Республики (1998-2006 гг), членом экспертного Совета по медицине ВАК при Президенте Азербайджанской Республики (2006-2010 гг). Ныне он является членом диссертационного совета и членом Ученого Совета и Проблемной комиссии по теоретическим дисциплинам АМУ.*

*Р.А.Ахундов - автор 2 монографий: "Ноотранквилизаторы" (1998) и "Гипоксия и антигипоксанты" (2011), а также около двухсот научных работ, которые опубликованы в Азербайджане и за его пределами. Кроме того является он автором 25 изобретений, 4 национальных и 5 зарубежных патентов. Им подготовлены 4 доктора философии в области фармакологии.*

*Редакционная коллегия журнала "Биомедицина" сердечно поздравляет Р.А.Ахундова с юбилеем и искренне желает ему крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.*

**Редакционная коллегия журнала "Биомедицина"**

---