

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ РОЛЬ
ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ
ЛИМФОМАМИ**

Специальность: 3224.01 – «Онкология»

Отрасль науки: медицина

Соискатель: **Ахмедов Юсиф Али оглы**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии

Баку – 2022

Диссертационная работа выполнена в Национальном центре онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,
академик РАЕН
Мамедов Мурад Кияс оглы

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Газыев Абузер Юсиф оглы


доктор медицинских наук, профессор
Муслимов Гурбанхан Фатали оглы

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi
Milli Onkologiya Mərkəzi
ELM KATIBİ
Tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Rufa Abdull qızı Hüseynova

доктор медицинских наук
Аббасов Фируз Ариф оглы

Диссертационный совет FD 1.02 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики.


Председатель диссертационного совета:


доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки, академик
Алиев Джамиль Азиз оглы

Ученый секретарь диссертационного совета:


доктор философии по медицине
Зейналов Рашид Салех оглы

Председатель научного семинара:


доктор медицинских наук, профессор
Марданлы Фуад Алиевсат оглы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Проблема интеркуррентных инфекций наиболее важна и актуальна для стационаров онкогематологического профиля, поскольку эти инфекции наиболее часто выявляются у больных хроническими лейкозами и лимфомами (ЛФ).^{1,2}

В то же время, среди всех интеркуррентных инфекций, регистрируемых у онкологических и, особенно, онкогематологических больных важное значение имеют вирусные инфекции и, в первую очередь, те из них, которые отличаются глобальным распространением. К ним относятся инфекции, вызываемые вирусами простого герпеса (ВПГ), вирусом опоясывающего герпеса (ВОГ), вирусом цитомегалии (ЦМВ), вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), лимфотропными ретровирусами человека HTLV-1 и HTLV-2, а также вирусами гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС).³

Эти инфекции до настоящего времени остаются среди ведущих причин значительного отягощения состояния этих больных, а их наличие способно ограничивать возможности адекватной терапии и неблагоприятно влиять на клиническое течение онкологических заболеваний.^{4,5}

Более того, в ряде ситуаций эти инфекции могут становиться непосредственной причиной гибели онкологических больных. Поэтому не удивительно, что согласно современной доктрине лечение и профилактика интеркуррентных инфекций должны рассматриваться как неотъемлемая часть всего комп-

¹ Джавадзаде, С.Н. К проблеме внутрибольничных инфекций в клиниках онкологического профиля. / С.Н.Джавадзаде, М.К.Мамедов // Биомедицина, -2017. N.1, -с.26-28.

² Begent, R. Infections in cancer patients // Treatment of cancer, Eds. K. Sikora, K. Helnan. London: Chapman and Hall Medical. - 2018, -p.1067-1082.

³ Поддубная, И.В. [и др.] Инфекции у больных гемобластозами. / Инфекции в онкологии. Под ред. М.И. Давыдова и Н.В. Дмитриевой. -М.: Практическая медицина, -2009. -с.114-123.

⁴ Абузарова, Г.Р. Онкология: учебник для студентов мед. вузов. / Г.Р. Абузарова, Б.Я. Алексеев, А.А. Берзой -М.: ГЭОТАР-Медиа, -2017. - 569 с.

⁵ Мамедов, М.К. Вирусные инфекции как фактор, влияющий на клиническое течение онкологических заболеваний. // Азерб. Ж. онкологии, -2005, N.2, -с.11-16.

лекса лечебных мероприятий, проводимых онкологическим больным.^{6,7,8}

К этому надо добавить и то, что эти инфекции сближают три сходные особенности.

Во-первых, все упомянутые вирусы, обладающие высоким потенциалом к субклинической персистенции в организме, способны вызывать не только острые, но и длительно протекающие (и, в том числе, субклинические) хронические инфекции,

Во-вторых, все эти вирусы обладают выраженным тропизмом к клеткам иммунной системы и способностью индуцировать и поддерживать развитие в организме, с одной стороны, иммунодепрессии, а с другой стороны, комплекс иммунопатологических процессов.

В-третьих, некоторые из этих инфекций играют роль факторов, которые способствуют возникновению онкологических заболеваний. В частности, ВПГ ассоциируется появлением саркомы Капоши, с ВЭБ - ходжкинской ЛФ (ХЛФ) и ЛФ Беркитта, HTLV-1- Т-клеточного лейкоза взрослых, а ВГС - неходжкинских ЛФ (НХЛ).^{9,10,11}

С точки зрения клинической онкогематологии значение этих инфекций у больных лимфомами демонстрируется 2-мя обстоятельствами.

⁶ Cai, Z. Viral infection and limphoma: a meta-analysis of prognosis. / Z.Cai, S.Yang, X.Li [et al.] // BMC Cancer, - 2020. v.12, -p.549-550.

⁷ Esau, D. Viral Causes of Lymphoma: The History of Epstein-Barr Virus and Human T-Lymphotropic Virus 1. // Virology, -2017. v.8, -p.117-118.

⁸ Ricerca B., Rund D. Viral infections in patients with tumors and leukemias. / Ri B.cerca, D. Rund // Mediterr. J. Hemat. Infect. Dis., -2011. v.8, -p.110-115.

⁹ Львов, Н.Д. Герпесвирусная инфекция - общая характеристика. / Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Д.К.Львова. М.: МИА, 2013, с.599-603.

¹⁰ Мамедов, М.К. Лимфома Беркитта и вирус Эпштейна-Барр - первая естественная модель вирусассоциированного канцерогенеза у человека. // Биомедицина, -2018. N.3, -с.46-53.

¹¹ Мамедов, М.К. Инфекции, вызванные онкогенными ретровирусами человека. // Азерб. Ж. онкологии, -2007. N.2, - с 17-22.

Во-первых, протекая у больных ЛФ, эти инфекции могут усугублять имеющееся у большинства из них угнетение иммунологической реактивности, в том числе, противоопухолевой резистентности. Это косвенно указывает на то, что эти инфекции должны рассматриваться в качестве потенциального фактора, который может негативно влиять на течение и даже прогноз ЛФ. Однако, значение такой возможности в онкогематологической клинике остается мало изученным, что не позволяет разработать общепринятый алгоритм адаптивной иммунотерапии этих больных.

Во-вторых, имеются основания предполагать, что наличие указанных инфекций способно, с одной стороны, ограничивать возможности адекватной противоопухолевой терапии больных ЛФ, а с другой стороны, повышать частоту и тяжесть побочных токсических проявлений такой терапии и снижать качество жизни больных в период их лечения. Однако и этот вопрос все еще мало исследован, что препятствует целенаправленному поиску средств и разработке методов, способных ослаблять указанное влияние этих инфекций и, таким образом, повысить эффективность противоопухолевого лечения.

Надо признать, что многие аспекты широкого распространения вирусных инфекций среди больных лимфомами уже изучены³. Однако, масштабы распространения этих инфекций среди указанного контингента больных, живущих в Азербайджане остаются неизвестным. И, наконец, практически отсутствуют данные об особенностях распространения среди больных лимфомами смешанных инфекций, вызванной несколькими вирусами одновременно.

Изложенные выше соображения побудили нас целенаправленно исследовать ряд важных в научно-практическом отношении, вопросов, связанных с распространением указанных выше вирусных инфекций у больных лимфомами.

Цель исследования. Цель настоящего исследования – определение широты распространения и особенностей течения у больных ЛФ ряда распространенных вирусных инфекций и оценка эпидемиологического и клинического значения этих инфекций в качестве основы интеркуррентных заболеваний.

Задачи исследования. Для достижения этой цели предстояло решить следующие конкретные научные задачи:

1. Определить частоту выявления у больных ЛФ специфических маркеров инфицирования лимфотропными вирусами и сравнить эти показатели с аналогичными показателями определенными в контрольных группах из больных солидными злокачественными опухолями (СЗО) и лиц из популяции внешне здоровых взрослых жителей г.Баку.

2. Определить частоту выявления у больных ЛФ специфических маркеров инфицирования гепатотропными вирусами и сравнить эти показатели с аналогичными показателями определенными в контрольных группах из больных СЗО и лиц из популяции внешне здоровых взрослых жителей г.Баку.

3. Определить преобладающие формы и варианты течения лимфотропных и гепатотропных вирусных инфекций у больных ЛФ и сравнить полученные данные с аналогичными данными в отношении этих же инфекций у больных СЗО и у здоровых лиц из контрольной группы.

4. Определить характер влияния наиболее распространенных среди больных ЛФ инфекций, на результаты лечения этих больных и побочные токсические проявления их химиотерапии и оценить эти инфекции в качестве потенциальных факторов, способных снижать эффективность лечения этих больных и ограничивать возможности их противоопухолевой терапии.

Материалы и методы исследования. Основу клинического материала составили проспективные данные о находившихся в НЦО на лечении 250 больных ХЛФ и 250 больных НХЛ за период с 2014 г. до 2019 г. Была определена широта распространения вирусных ВПГ1, ВПГ2, ВОГ, ЦМВ, ВЭБ, HTLV, ВГА, ВГЕ, ВГВ и ВГС инфекций у больных ЛФ, а также определены преимущественные формы их развития и особенности их течения среди данного контингента больных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. По риску инфицирования герпетическими вирусами, как и вирусами энтеральных гепатитов, больные ЛФ не имели существенного отличия от больных СЗО. В то же время, больные ЛФ

отличались более высокой степенью перmissивности в отношении реактивации всех латентных герпетических инфекций и отличались от больных СЗО более высокой частотой течения этих инфекций в репродуктивной форме.

2. Умеренно выраженное влияние на некоторые показатели врожденного иммунитета у больных ЛФ оказывали только репродуктивные формы герпетических инфекций. В то же время, наличие у больных ЛФ как персистентных, так и репродуктивных формы герпетических инфекций не сопровождалось заметным изменением частоты и выраженности побочных проявлений противоопухолевой терапии.

3. Больные ЛФ вновь проявили себя как группа лиц с высоким риском парентерального инфицирования вирусами трансфузионных гепатитов. При этом, указанные гепатотропные инфекции у больных ЛФ протекали только в субклинической форме, а в части случаев сопровождалась появлением лабораторных признаков субклинической дисфункции печени (СДП).

4. Субклинические формы трансфузионных вирусных гепатитов, протекающие у больных ЛФ с лабораторными признаками СДП оказывали более выраженное влияние на побочные эффекты противоопухолей терапии этих больных, чем у больных ЛФ, не имевших этих лабораторных признаков.

Научная новизна исследования. Впервые в нашей стране осуществлено целенаправленное серологическое, а в отдельных случаях, и молекулярно-генетическое исследование крови живущих в Азербайджане больных ЛФ на наличие в ней специфических маркеров инфицирования ВПГ1, ВПГ2, ВОГ, ЦМВ, ВЭБ, НТЛV, ВГА, ВГЕ, ВГВ и ВГС.

В результате этих исследований были впервые получены данные о широте и особенностях распространения среди больных ЛФ вышеназванных 10 конкретных вирусных инфекций.

Кроме того, определены соотношения частот регистрации разных патогенетических и клинических форм течения указанных вирусных инфекций у больных ЛФ и выявлены преобладающие у этих больных патогенетические и клинические формы течения этих инфекций.

Наконец, была оценена способность этих вирусных инфекций влиять на некоторые показатели врожденного иммунитета, а также на результаты лечения больных ЛФ и на частоту побочных проявлений этого лечения. Иначе говоря, осуществлено изучение влияния вирусных инфекций на течение ЛФ и результаты их лечения.

Практическая ценность исследования. Полученные результаты о широте и особенностях распространения указанных выше вирусных инфекций среди больных ЛФ могут в дальнейшем послужить весьма полезной теоретической основой для дальнейшего совершенствования профилактических мероприятий, проводимых в стационарах онкогематологического профиля и, в частности, улучшения качества работы по повышению эффективности методов контроля вирусологической безопасности переливаемой крови.

Кроме того, эти же результаты могут стимулировать последующее изучение клинико-патогенетического значения указанных вирусных инфекции у больных ЛФ и решение вопросов, связанных со способностью этих инфекций оказывать клинически существенное влияние на течение ЛФ и состояние иммунологической реактивности больных. Наконец, эти данные смогут пополнить существующие представления по этим вопросам и облегчат дальнейшее совершенствование подходов к лечению больных ЛФ с указанными вирусными инфекциями, что позволит повысить эффективность лечения данного контингента больных.

Публикации результатов и внедрение в практику. Важнейшие теоретические положения диссертации и основные результаты проведенных исследований отражены в 31 научных трудах (20 статей, 9 тезисов и 2 методические рекомендации). Из них 17 статей, 7 тезисов, 2 методические рекомендации изданы в Азербайджане, 3 статьи и 2 тезиса в зарубежных научных журналах.

Основные результаты данного исследования включены в методические рекомендации, утвержденные коллегией Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики.

Апробация работы. Результаты настоящего исследования доложены и обсуждены на научно-практической конференции, посвященной дню рождения общенационального лидера Г.А.Алиева. (г.Баку, 2015, 2018, 2022 г.г.), научно-практической конференции молодых ученых НЦО (Баку, 2017г.), 11 съезде всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов "Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения" (Москва, 2017 г.). на межотделенческой конференции НЦО 26.05.2022 г.(протокол №1) и на Научном семинаре при диссертационном совете FD 1.02 НЦО 24.06.2022 г. (протокол № 2).

Внедрение в практику

Научные выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику отделения онкогематологии Национального Центра Онкологии МЗ АР, а также используются в учебном процессе Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А.Алиева.

Диссертационная работа выполнена в Национальном центре онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста (235.219 знаков) и состоит из введения (13.868 знаков), 1-ой и 2-ой главы обзора литературы (45.708 знаков), 4-х глав исследований (115.560 знаков), 7-ой главы обсуждения полученных результатов (23.965), выводов (2314 знаков), практических рекомендаций (3634 знаков) и списка использованной литературы (26.522 знаков). Список использованной литературы включает 141 работ, большинство которых относится к последним 5-10 годам наблюдений. Диссертация документирована 27 таблицами и 2 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические наблюдения, результаты которых легли в основу данной диссертационной работы, были проведены в отделении онкогематологии НЦО. Основу клинического материала составили проспективные данные о находившихся в НЦО 250

больных ХЛФ и 250 больных НХЛ за период с 2014 г до 2019 г.

Диагностику ЛФ у всех пациентов осуществляли в соответствии с современными рекомендациями по обследованию больных. Для решения перечисленных выше задач использовали все необходимые клинические, лабораторные и инструментальные исследования.

Клинические наблюдения и клинико-лабораторные исследования были проведены в двух направлениях: 1) определение широты распространения вирусных лимфотропных и гепатотропных инфекций у больных ЛФ, а также определение преимущественных форм их развития и особенностей их течения среди данного контингента больных; 2) объективная оценка клинического значения вирусных лимфотропных и гепатотропных инфекций у больных ЛФ и выработка оптимальной тактики ведения и лечения больных ЛФ, инфицированных возбудителями вирусных инфекций.

Широту распространения инфекций среди больных ЛФ определяли путем лабораторной (серологической) идентификации этих инфекций. Для этого был использован твердофазно иммуноферментный метод, воспроизведенный на основе коммерческих реагентов, специально предназначенных для серологической диагностики соответствующих инфекций.

При этом, наряду с больными ЛФ, для сравнения были обследованы 300 больных СЗО, которые были представлены больными раком легкого и желудка. В качестве контрольной группы были обследованы 500 взрослых формально здоровых лиц из числа безвозмездных доноров крови.

Первоначально выявляли общие (суммарные) антитела к этим вирусам: anti-HSV (антитела к ВПГ), anti-HZV (антитела к ВОГ), anti-CMV (антитела к вирусу цитомегалии), anti-EBV (антитела к ВЭБ), anti-HTLV-1 (антитела к HTLV1), anti-HCV (антитела кВГС), anti-HAV (антитела к ВГА) и anti-HEV (антитела к ВГЕ). В случае ВГВ в сыворотках определяли HBsAg.

В дальнейшем серозитивные сыворотки (содержащие общие антитела к лимфотропным вирусам) были исследованы для выявления соответствующих антител к этим вирусам, но отно-

сящихся к IgM: IgM- anti-HSV, IgM-anti-HZV, IgM-anti-CMV и IgM-anti-EBV и др.

Клиническое значение субклинических форм вирусных инфекций у больных ЛФ оценивали на основе характера: 1) влияния этих инфекций на частоту регистрации и стабильность позитивных непосредственных результатов лечения больных; 2) их влияния на отдаленные результаты лечения больных с этими инфекциями; 3) их влияния на показатели врожденного иммунитета (ВИМ); 4) их влияния на частоту регистрации и выраженность побочных токсических проявлений (ПТП) химиотерапии (ХТ), проводимой этим больным и 5) их влияния на самочувствие пациентов.

Для лечения больных НХЛ использовали ХТ 1-й линии (СНОР +/- Rituximab или СНОР +В+/- Rituximab или СНОЕР +/- Rituximab) или 2-й линии (GDP +/- Rituximab или ДНАР +/- Rituximab или "ICE +/- Rituximab).

Оценку эффективности лечения осуществляли на основе 2 критериев: 1) непосредственный результат, оцениваемый на момент завершения лечения и 2) отдаленный результат, определяемый по продолжительности достигнутой ремиссии.

Оценку частоты и выраженности побочных токсических проявлений противовирусной терапии осуществляли по 5-бальной шкале ВОЗ (1976), в соответствии с их выраженностью.

При этом, в большинстве случаев сравнивали данные о средней частоте регистрации 4 типов побочных токсических проявлений ХТ: 1. Гематологическая токсичность (анемия, лейкопения, тромбоцитопения); 2. Гастроинтестинальная токсичность (тошнота, рвота, диарея); 3. Печеночная токсичность (повышение активности АЛАТ и уровня билирубина в крови) и 4. Нефротоксичность (протеинурия и повышение концентрации креатинина в крови).

Помимо изложенного выше отметим, что с применением перечисленных выше подходов нами был ретроспективно проанализирован переданный нам архивный клинический материал о контингенте больных ЛФ, находившихся в НЦО с 2000 г до 2011 г. Поскольку эти материалы включали данные о несколь-

ких наблюдениях, число больных, вовлеченных в каждое из этих наблюдений, а также детали проведенных наблюдений, мы привели в соответствующих разделах работы.

В отдельных наблюдениях проводили иммунологические исследования, позволявшие оценить состояние врожденного иммунитета (ВИМ) больных ЛФ. Для этого использовался комплекс лабораторных методов, рекомендованных Министерством здравоохранения для использования в профилактических наблюдениях и клиничко-экспериментальных исследованиях. Эти исследования проводили на базе лаборатории иммунологии в НИИ гематологии и трансфузиологии им.Б.Эйвазова.

Математическую обработку всех цифровых результатов проводили с использованием известных формул вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИМФОТРОПНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ

Сыворотки крови больных ЛФ, СЗО и здоровых лиц из контрольной группы исследовали на наличие в них антител к 6 лимфотропным вирусам человека: ВПГ1, ВПГ2, ВОГ, ЦМВ, ВЭБ и НТЛV1. Результаты этого исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота выявления антител к вирусам лимфотропных инфекций у больных ЛФ, СЗО и здоровых лиц из контрольной группы

Тип инфекции	Выявленные антитела	больные ЛФ (n=500)	больные СЗО(n=300)	здоровые лица (n=500)
Лимфотропные инфекции	anti-HSV*	91,2%	92,0%	89,4%
	anti-HSV1	75,0%	75,0%	74,6%
	anti-HSV1	16,2%	17,0%	14,8%
	anti-HZV	83,2%	84,0%	81,2%
	anti-CMV	65,2%	61,0%	62,2%
	anti-EBV	87,6%	86,3%	85,0%
	anti-НТLV	2,8%	1,3%	0,8%
* общая частота выявления anti-HSV				

Рассмотрев эти результаты мы обратили внимание на 3 факта. Во-первых, частота выявления суммарных антител к герпетическим вирусам (а именно, к ВПГ, к ВОГ, к ЦМВ и к ВЭБ) у больных ЛФ не имели статистически устойчивых отличий от частот выявления этих же антител у больных СЗО и у здоровых лиц из контрольной группы.

Во-вторых, частота выявления указанных антител у всех трех категорий обследованных лиц убывали в ряду вирусов: ВПГ, ВЭБ, ВОГ, ЦМВ и HTLV. Это означало, что наиболее распространенными среди больных ЛФ являются инфекции, вызванные ВПГ и ВОГ.

В-третьих, частота выявления антител к ретровирусу человека оказалась максимальной у больных ЛФ и минимальной у здоровых лиц из контрольной группы. У больных СЗО этот показатель занял промежуточное положение. Было ясно, что широкого распространения среди больных ЛФ эта инфекция не имеет.

Далее, мы рассмотрели результаты повторного исследования тех сывороток, в которых были выявлены суммарные антитела на наличие в них соответствующих IgM-антител (кроме сывороток, содержащих anti-HTLV). Результаты этого исследования показаны в таблице 2.

Таблица 2

Частота выявления IgM-антител к герпетическим вирусам в серопозитивных сыворотках крови больных ЛФ, больных СЗО и здоровых лиц из контрольной группы

Тип инфекции	Выявляемые антитела	у больных ЛФ	у больных СЗО	у здоровых лиц
Лимфотропные инфекции	IgM-anti-HSV	44,7%	17,8%	6,0%
	IgM-anti-HZV	15,2%	7,3%	3,8%
	IgM-anti-CMV	4,2%	3,3%	1,2%
	IgM-anti-EBV	26,8%	14,3%	3,8%

Анализ этих данных привел нас к заключению о том, что несмотря на сопоставимые показатели инфицированности, частоты выявления IgM-антител к ВПГ, к ВОГ, к ЦМВ и к ВЭБ у больных ЛФ статистически устойчиво превосходили частоту выявления этих же антител не только у здоровых лиц из контрольной группы, но и у больных СЗО.

Учитывая, что IgM-антитела являются серологическим маркером репродуктивных герпетических инфекций, мы полагали, что больные ЛФ отличались наиболее выраженной перmissивностью к развитию репродуктивных форм этих инфекций и характеризовались наиболее высоким риском реактивации латентных герпетических вирусов.

Итак, было установлено, что наиболее часто в репродуктивной форме у всех контингентов обследованных лиц протекала ВПГ-инфекция: более, чем у 40% больных ЛФ и почти 20% у больных СЗО. Другие инфекции в репродуктивной инфекции протекали значительно реже.

ГЕПАТОТРОПНЫЕ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ

Было проведено серологическое исследование сывороток крови больных ЛФ на наличие в них специфических маркеров инфицирования вирусами гепатита А (ВГА), гепатита Е (ВГЕ), гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС).

Первые две инфекции, объединяются в группу "энтеральных гепатитов", а последние две инфекции в группу "трансфузионных гепатитов". Полученные результаты представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

**Частота выявления общих и IgM-антител к ВГА и ВГЕ
у больных ЛФ, СЗО и здоровых лиц**

антитела	больные ЛФ	больные СЗО	здоровые лица
anti-HAV	96,0%	98,0%	96,8%
IgM-anti-HAV	0	0	0
anti-HEV	9,0%	10,4%	*
IgM-anti-HEV	1,0%	1,2%	*
* исследование не проводилось			

Как следует из таблицы 3, что anti-HAV выявились у абсолютного большинства (более 95%) не только больных ЛФ, но и больных СЗО и здоровых лиц. Однако, при этом, у серопозитивных лиц из числа больных ЛФ, СЗО и здоровых лиц IgM-антигена не выявились.

В то же время, anti-HEV у больных ЛФ и СЗО обнаружались с почти одинаковой частотой (около 10%). Такая же картина выявилась при обследовании серопозитивных сывороток на наличие IgM-антител - они выявились примерно с равной частотой (порядка 1,0%) как у больных ЛФ и СЗО.

Эти факты указывали, во-первых, на то, что больные ЛФ и СЗО вовлекались в процесс распространения ВГА-инфекции точно так же как и лиц из других категорий населения, а во-вторых, на то, что ВГЕ-инфекция среди больных ЛФ, как и среди больных СЗО в нашей стране широкого распространения не имеет. С учетом этих выводов, в дальнейшем мы сосредоточили внимание на ВГВ- и ВГС-инфекциях.

До начала наших исследований мы обратились к соответствующей литературе и получили информацию о том, что среди здорового населения Азербайджана поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) и антитела к ВГС (anti-HCV) выявляются с частотой 2,1% и 2,0%, соответственно. В таблице 4 приведены результаты исследования сывороток крови больных ЛФ и СЗО на маркеры инфицирования ВГВ (HBsAg и anti-HBc) и ВГС (anti-HCV).

Таблица 4

**Частота выявления HBsAg и антител к вирусам ВГВ и ВГС
у больных ЛФ и больных СЗО**

Тип инфекции	Выявленные антитела	Больные ЛФ (n=500)	Больные СЗО (n=300)
Гепатотропные инфекции	HBsAg	7,4%	5,3%
	anti-HBc	8,0%	6,6%
	anti-HCV	17,0%	7,7%

Из таблицы следует, что HBsAg у больных ЛФ выявлялся более, чем в 3 раза чаще, чем у здоровых лиц и почти в полторы раза превосходила таковую у больных СЗО. Anti-HBc у обслед-

дованных выявлялись почти с той же частотой, что и HBsAg, при этом, эти антитела у больных ЛФ выявлялись чаще, чем у больных СЗО. И, наконец, частота выявления HBsAg и anti-HBc у больных НХЛ незначительно превосходила частоту их выявления у больных ХЛФ.

В то же время, anti-HCV у больных ЛФ выявились более, чем в 8 раз чаще, чем у здоровых лиц, причем частота их выявления у больных ЛФ оказалась более, чем в 2 раза выше таковой у больных СЗО. Заметим, что эти антитела у больных НХЛ выявлялись несколько чаще, чем у больных ХЛФ.

Итак, на основании представленных выше результатов можно было говорить о том, что частота выявления HBsAg и anti-HCV оказались выше, чем у больных СЗО и значительно выше, чем у здорового населения Азербайджана. Это обстоятельство вновь подтверждало обоснованность мнения о том, что больные ЛФ формируют самостоятельную группу высокого риска инфицирования ВГВ и ВГС.

Далее мы попытались определить преобладающие формы течения субклинических ВГВ- и ВГС-инфекций у больных ЛФ. Сопоставив результаты серологического и биохимического исследований крови, мы смогли идентифицировать 4 основных формы течения этих инфекций: 1) инаппарантный вариант, при котором повышение активности АлАТ в крови отсутствовало; 2) гиперферментемический вариант с умеренным повышением активности АлАТ, но без повышения уровня билирубина; 3) билирубинемический вариант, когда вместе с повышением активности АлАТ, выявлялось повышение уровня билирубина до 50 мМ/л и 4) гипербилирубинемический вариант, при котором выявлялось повышение уровня билирубина, превышающее 50 мМ/л. Эти результаты представлены в таблице 5.

Оказалось, что ни при ВГВ-инфекции, ни при ВГС-инфекции не были выявлены больные ЛФ с гипербилирубинемическим вариантом течения. При этом, ВГВ-инфекция у больных ЛФ чаще всего протекала в инаппарантном и гиперферментемическом вариантах.

Таблица 5

**Частота регистрации патогенетических вариантов течения
субклинических ВГВ-инфекции и ВГС-инфекции у больных ЛФ**

Патогенетические варианты течения	у лиц с ВГВ-инфекцией	у лиц с ВГС-инфекцией
1. Инаппарантный	67,6 + 8,3%	39,5 + 5,4%
2. Гиперферментемический	26,5 + 7,6%	50,6 + 5,6%
3. Билирубинемический	5,9 + 4,0%	9,9 + 3,3%
4. Гипербилирубинемический	0	0

ВГС-инфекция у больных ЛФ чаще всего выявлялись гиперферментемический и инаппарантный варианты течения.

О КЛИНИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ.

Итак, больные ЛФ представляют собой контингент лиц, в котором широко распространены как герпетические инфекции, так и инфекции, вызванные вирусами трансфузионных гепатитов.

Эти две группы инфекций укладываются в представление о том, что интеркуррентные инфекции, регулярно выявляемые у онкологических больных можно разделить на оппортунистические инфекции и истинно внутрибольничные инфекции.

К 1-й группе относят инфекции, развивающиеся в результате реактивации вирусов, которых латентно персистировали в организме больных еще задолго до возникновения опухолей. Именно к ним относятся герпетические инфекции. Их более частое развитие у больных ЛФ связано с наличием в их организме комплекса условий, повышающих перmissивность организма в отношении их возбудителей; они в комплексе выражаются в форме иммунокомпрометации этих больных.

К 2-й группе относят инфекции, возбудители которых проникают в организм уже после появления ЛФ - они проявляются в процессе лечения больных и признаются интеркуррентными. Примером являются вирусные гепатиты, часто развивающиеся у больных ЛФ в силу реализации высокого риска парентерального заражения ВГВ и ВГС в процессе проведения

диагностических и лечебных процедур.

Под клиническим значением интеркуррентных инфекций у больных ЛФ мы понимали их способность негативно влиять на течение и исход ЛФ в форме ухудшения результатов лечения ЛФ и/или усиливать побочные эффекты противоопухолевого лечения и, в частности, ХТ.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Среди больных ЛФ чаще всего выявлялась ВПГ-инфекция: anti-HSV имелись более, чем у 90% больных ЛФ, а IgM-anti-HSV - более, чем у 40% больных. В силу этого ВПГ-инфекцию мы признали наиболее важной в клиническом отношении и ограничились оценкой клинического значения у больных ЛФ именно ВПГ-инфекции.

Оценивая же значение ВПГ-инфекции, мы учитывали, что обладая тропизмом как к лимфоидным клеткам и иммуноцитам, так и эпителиоцитам, ВПГ вероятно может не только индуцировать и поддерживать иммунопатологические процессы, но и инфицируя эпителий внутренних органов, вызывать патологию поверхностных и «барьерных» тканей.

Эти особенности ВПГ-инфекции имеют важное значение у больных ЛФ. Так, она может усугубить угнетение иммунологической реактивности и выступить в роли потенциального фактора, негативно влияющего на течение и прогноз ЛФ. Кроме того, альтерируя эпителий покровов, она может нарушать функционирование тканей, наиболее уязвимых к воздействию цитостатических препаратов. Значит, ее наличие может, с одной стороны, снижать эффективность ХТ больных ЛФ, а с другой стороны, повышать частоту и тяжесть ее побочных токсических проявлений и снижать качество жизни больных в период их лечения.

Однако, отмеченные особенности ВПГ у больных ЛФ все еще мало изучены, что не позволяет разработать алгоритм лекарственной коррекции соответствующих эффектов. Именно поэтому, мы, полагая что эти особенности инфекции имеют

важное утилитарное научно-практическое значение, попытались оценить их значение у больных ЛФ.

Для оценки у больных ЛФ характера влияния ВПГ-инфекции на непосредственные и отдаленные результаты ХТ и частоту и выраженность ПТП такой ХТ было проведено проспективное клиничко-лабораторное наблюдение за находившимися в 2014-2015 гг первичными больными ХЛФ III клинической стадии обоего пола в возрасте 25-45 лет. Из числа больных, получивших 4-6 курсов ХТ по программе ВЕАСНОРР, отобрали больных, имевших в крови anti-HSV. Их повторно исследовали для выявления IgM- anti-HSV, как серологического маркера репродуктивной инфекции.

В итоге, сформировали 3 группы больных. В 1-ю были включены 40 больных с репродуктивной инфекцией, имевшие и anti-HSV, и IgM-anti-HSV. Во 2-ю группу включили 46 больных с персистентной инфекцией, имевшие лишь anti-HSV. В 3-ю группу включили 50 больных, не имевших ни anti-HSV, ни IgM-anti-HSV (контрольная группа).

Непосредственный результат ХТ оценивали определяя объективный терапевтический эффект как сумму процентов частоты регистрации полных и частичных ремиссий, полученных после ХТ.

Отдаленный результат ХТ оценивали, используя: 1) определение продолжительности безрецидивного периода (расчет медианы этого периода) у остававшихся под наблюдением пациентов больных с достигнутой полной ремиссией; 2) определение годовой (5-ти летней) выживаемости больных.

Сопоставление непосредственных результатов лечения больных показало, что максимальная частота регистрации терапевтического эффекта ХТ был отмечен в контрольной группе больных и составил 94,0+3,4%. Он хорошо согласовался с показателями, отражающими эффективность современных программ ХТ лечения больных ХЛФ [Демина Е.А. и др., 2017]. В группе больных с персистетной инфекцией этот же эффект был отмечен у 91,3+4,1% больных, а в группе больных с репродуктивной инфекцией лишь у 77,5+6,6% больных. Это указывало на то, что если

персистентная инфекция не оказала ощутимого влияния на непосредственные результаты ХТ, то репродуктивная инфекция ассоциировалась с меньшей эффективностью лечения в форме ухудшения непосредственных результатов ХТ.

Сравнение медианы безрецидивного периода, выраженной в месяцах, показало, что она оказалась сопоставимой у больных из 2-й и 3-й групп, а в группе больных с репродуктивной инфекцией она была заметно меньше, чем в первых двух группах; ее отличие от первых двух оставалось устойчивым в интервале $p < 0,05$.

Показатели 5-ти летней выживаемости составили: 77,5% в 1-й группе; 91,1% во 2-й группе и 89,6% в 3-й группе. И хотя устойчивое различие между этими показателями сохранялось лишь в интервале $p < 0,07$, мы полагали, что наличие репродуктивной инфекции негативно повлияло на выживаемость больных, в то время как персистентная инфекция такого влияния на выживаемость не оказало. Это означало, что в нашем наблюдении субклинически протекающая репродуктивная инфекция сыграла роль предиктора меньшей эффективности лечения больных ЛФ.

Мы полагали, что в основе такого влияния лежала способность репродуктивной инфекции вызывать депрессию иммунологической реактивности, тем более, что известно то, что в патогенезе ЛФ иммунологические нарушения имеют важное значение. На это указывали и результаты проведенного нами наблюдения, в котором у больных ХЛФ с разными формами течения ВПГ-инфекции определяли показатели ВИМ. Оказалось, что у больных с репродуктивной инфекцией имелись изменения ряда показателей ВИМ, в то время как у больных ХЛФ с персистентной инфекцией этих изменений не было.

Оценивая побочное действие ХТ у больных ХЛФ с разными формами ВПГ-инфекции, мы ретроспективно обобщили данные, отражающие характер и интенсивность проявлений ПТП у больных из указанных выше 3 групп больных после проведения им 4 курсов ХТ по названной выше программе.

Выяснилось, что признаки гематологической токсичности у больных с персистентной инфекцией и неинфицированных больных отмечались с примерно равной частотой. Эти же при-

наки у больных с репродуктивной инфекцией отмечались чаще и отличались большей выраженностью. Однако, различия между частотой выявления этих признаков у больных с репродуктивной инфекцией и у других больных оставались устойчивыми в достаточно широком интервале ($p < 0,1$).

Признаки гастроинтестинальной токсичности у больных с персистентной инфекцией и у больных, не инфицированных ВПГ отмечались почти с одинаковой частотой. В то же время, эти признаки у больных с репродуктивной инфекцией отмечались чаще, чем у двух упомянутых выше категорий больных ХЛФ. Однако по выраженности эти признаки во всех двух группах больных практически не отличались.

Заметных отличий в частоте регистрации и выраженности признаков печеночной и почечной токсичности у больных всех трех групп обнаружить не удалось.

Итак, несмотря на небольшую выборку больных ХЛФ, на которых было осуществлено наше наблюдение, мы сочли возможным прийти к выводу о том, что если персистентная инфекция не оказывала обнаруживаемого неблагоприятного влияния как на эффективность ХТ, так и на ее ПТП, то репродуктивная инфекция проявила способность ухудшать результаты ХТ и усугублять ее побочные токсические эффекты.

Это позволяло полагать, что обнаружение у больных ЛФ персистентной ВПГ-инфекций, не должно становиться основанием для рекомендации к применению больным особой тактики ведения и лечения. Напротив, выявление репродуктивной ВПГ-инфекции может указывать на целесообразность выделения больных в особый клинический контингент, отличающийся, с одной стороны, повышенным риском развития иммунодепрессии, а с другой стороны, более высоким риском учащений и усиления побочных токсических проявлений ХТ и снижением ее эффективности.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕПАТОТРОПНЫХ ИНФЕКЦИИ

Оценивая клиническое значение субклинических ВГВ- и ВГС-инфекций с точки зрения онколога, мы имели ввиду, что как ВГВ, так и ВГС обладают плейотропной (гепатотропной и лимфоиммунотропной) активностью и способны вызывать патологию не только в печени, но и в ряде других органов. Более того, развитие этих инфекций может сопровождаться формированием не только комплекса метаболических сдвигов, но и ряда иммунологических нарушений и иммунопатологических реакций.

Важно, что эти инфекции, распространенные среди больных ЛФ, распространены, хотя и менее широко, и среди больных СЗО. Более того, эти инфекции, даже при субклиническом течении, были способны негативно влиять на эффективность лечения рака молочной железы (РМЖ): обе инфекции сопровождались как снижением частоты регистрации терапевтического эффекта, так и сокращением длительности достигнутых ремиссий. Кроме того, эти инфекции были способными усугублять ПТП ХТ больных РМЖ¹².

Вместе с тем, было установлено, что реализация этих эффектов при обеих инфекциях была тесно связана с наличием у больных РМЖ лабораторных признаков субклинической функции печени (СДП) - отмеченная способность как ВГВ-, так и ВГС-инфекций влиять на результаты ХТ и частоту ее ПТП проявлялась, в основном, лишь у больных с наличием СДП. У больных, не имевших признака СДП, негативное влияние обеих вирусных инфекций на эффективность ХТ и ее ПТП было минимальным.

С учетом этих соображений, мы провели наблюдения, позволившие объективно оценить влияние обеих инфекций, во-первых, на результаты стандартной ХТ больных ЛФ II стадии (и ХЛФ, и НХЛ), а во-вторых, на побочные токсические эффекты ХТ. Эти исследования позволили нам установить и сформулировать 3 важных положения.

¹² Михайлов М.И.: Мамедов М.К. Вирусные гепатиты В и С у онкологических больных. М.: ВК, 2012, 228 с.

Во-первых, выяснилось, что у определенной части больных ЛФ как субклиническая ВГВ-инфекция, так и субклиническая ВГС-инфекция, ухудшали результаты ХТ. При этом, в случае с обеими инфекциями ухудшение результатов лечения выражалось в форме снижения частоты регистрации терапевтического эффекта и сокращения длительности достигнутых ремиссий.

Во-вторых, более детальный анализ данных, полученных в наблюдениях показал, что отмеченное выше влияние проявлялось только у тех больных ЛФ, у которых обнаруживались лабораторные признаки СДП. У больных ЛФ, не имевших этого признака, негативное влияние обеих вирусных инфекций на эффективность ХТ было минимальным.

В-третьих, у больных ЛФ, имевших признаки СДП, обе инфекции заметно повышали частоту регистрации признаков всех четырех названных выше типов токсичности. В то же время, у больных, не имевших признаков СДП, наличие этих инфекций не сопровождалось заметным повышением частоты регистрации ПТП.

Эти данные позволили считать, что реальное клиническое значение ВГВ- и ВГС-инфекций у больных ЛФ предопределяется не самим фактом обнаружения этих инфекций у больных, а наличием или отсутствием у этих больных признака СДП.

В итоге, мы пришли к двум выводам, отражающим особенности клинического значения названных выше гепатотропных инфекций.

Во-первых, субклинические ВГВ- и ВГС-инфекции у больных ЛФ, не имеющих признаков СДП, не оказывает существенного неблагоприятного влияния на результаты лечения больных и побочные проявления ХТ. Соответственно, больные с такими инфекциями не нуждаются в применении особой стратегии их лечения.

Во-вторых, субклинические ВГВ- и ВГС-инфекции у больных ЛФ, имеющие признак СДП, способны неблагоприятно влиять на результаты ХТ и ее ПТП. Таких больных следует выделять в особый клинический контингент, отличающийся более высоким риском менее эффективной ХТ и более частых проявлений ПТП такой ХТ.

ВЫВОДЫ

1. Из 6 лимфотропных вирусных инфекций, выявленных среди больных ЛФ наибольшее распространение имели инфекции, вызванные вирусами простого герпеса (ВПГ) и вирусом опоясывающего герпеса, которые выявились более, чем у 90% серологически обследованных больных [20, 21].
2. Частота выявления суммарных антител к ВПГ не имела статистически устойчивых отличий от частоты их выявления у больных солидными злокачественными опухолями (СЗО) и здоровых лиц из контрольной группы. В то же время у больных ЛФ частота выявления антител к ВПГ, относящихся к IgM и обнаруженных у порядка 40% больных ЛФ, почти в 3 раза превосходила аналогичный показатель у больных СЗО и более, чем в 7 раз у здоровых лиц из контрольной группы [10, 24].
3. Наличие ВПГ-инфекции у больных ЛФ, имевших относившиеся к IgM антитела к ВПГ, т.е. наличие у них репродуктивной инфекции, сочеталось с худшими непосредственными и отдаленными результатами лечения этих больных и более частой регистрацией признаков токсического действия химиотерапии (ХТ). В то же время, у больных ЛФ, у которых указанные антитела не выявлялись указанное выше сочетание не отмечалось [20,23].
4. Из 4 гепатотропных вирусных инфекций, выявленных среди больных ЛФ наибольшее распространение среди этих больных имели только инфекции, вызванные вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), обнаруженные у 7% и 17% обследованных больных ЛФ, соответственно. Частота выявления этих инфекций у больных ЛФ в несколько раз превосходила частоту их выявления у больных СЗО и у здоровых лиц из контрольной группы [2,3].
5. У больных ЛФ ВГВ-инфекция и ВГС-инфекция в 67,6% и в 39,5% случаев, соответственно, протекали в инаппарантных формах, при которых активность в крови аланин-аминотрансферазы (АлАТ) оставалась в пределах нормы [27].

6. Наличие ВГВ- и ВГС-инфекций у больных ЛФ, имевших умеренно повышенную в крови активность АлАТ, сочеталось с худшими непосредственными и отдаленными результатами лечения этих больных и более частой регистрацией признаков токсического действия ХТ. В то же время, у больных ЛФ, у которых активность АлАТ оставалась нормальной, указанное выше сочетание не отмечалось [22, 28].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Приняв во внимание изначально широкое распространение инфекции, вызванной ВПГ в онкогематологических стационарах и ее потенциальную способность неблагоприятно влиять на результаты лечения больных ЛФ и побочное действие ХТ, все больные, поступающие в такие стационары должны серологически исследоваться на наличие у них антител к ВПГ.

2. Больные ЛФ, у которых при обследовании были выявлены антитела к ВПГ, должны повторно обследоваться с целью обнаружения у них антител к ВПГ, относящихся к IgM.

Больные, у которых выявлены такие антитела, следует выделять в особую группу, в которой при проведении ХТ можно ожидать снижение эффективности ХТ и усиление ее токсического действия. В отношении таких больных ЛФ следует более тщательно проводить профилактику побочного токсического действия ХТ.

3. Больных с субклиническим ВГВ- и ВГС-инфекциями, у которых выявлено даже умеренное повышение в крови активности АлАТ, следует выделять в отдельную группу, в которой при проведении ХТ можно ожидать снижение эффективности ХТ и усиление ее токсического действия. У таких больных ЛФ решение вопросов о назначении ХТ и профилактики ее возможного токсического действия требует особой осторожности.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мамедов, М.К. Важнейшие современные аспекты изучения проблемы вирусных инфекций у больных лимфомами. / М.К.Мамедов, Ю.А.Ахмедов, И.М.Мусаев, С.Н.Джавадзаде // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, - 2015. N.1, - s.116-117.
2. Мамедов, М.К. О серопозитивности онкологических больных разного возраста в отношении вирусов энтеральных гепатитов. / М.К.Мамедов, Ю.А.Ахмедов, Л.П.Халафова [и др.] // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2016. N.1, -s.128-129.
3. Ахмедов, Ю.А. О показателях антигенпозитивности и серопозитивности в отношении вирусов трансфузионных гепатитов у онкологических больных разного возраста. / Ю.А.Ахмедов, А.А.Рагимов, Л.П.Халафова [и др.] // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2016. N.2, - s.93-95.
4. Ахмедов, Ю.А., Мусаев, И.М., Джавадзаде, С.Н., Мамедов, М.К. Клинико-патогенетическое значение интеркуррентных вирусных инфекций у больных лимфомами. // Ümummilli lider Н.Ə.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları. – Баку: -2015, -s.41-43.
5. Таги-заде, Р.К., Мамедов, М.К., Ахмедов, Ю.А., Халафова, Л.П. Антитела к вирусу гепатита А среди детей и взрослых больных солидными опухолями и лимфомами, находившихся в профильном стационаре. / İctimai Sağlamlıq və Səhiyyə, IV cild (İctimai sağlamlıq və səhiyyənin təşkili kafedrasının yaradılmasının 90 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi məcmuə). – Баку: -2016, -с.275-280.
6. Мамедов, М.К. Антитела к лимфотропным ретровирусам человека среди онкологических больных и здоровых жителей Азербайджана. / М.К.Мамедов, Ю.А.Ахмедов, С.Н.Джавадзаде, [и др.] //Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, -2017, N.3, -s.33-36.
7. Ахмедов, Ю.А., Гулиева, А.А. Антитела к пневмоцистам у больных лимфомами с репродуктивными инфекциями, вызванными герпетическими вирусами цитомегалии // Milli Dirçəliş gününə

- həsr olunmuş Milli Onkologiya Mərkəzinin gənc alim və mütəxəssislərin elmi-praktiki konfransının tezisləri, - Bakı: - 2017, - с.7.
8. Таги-заде, Р.К., Ахмедов, Ю.А., Мамедов, М.К. Антитела к лимфотропным ретровирусам человека среди онкогематологических больных и здоровых жителей Азербайджана. // Мат-лы 11-го съезда всероссийского общ-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов "Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения". -Москва: 16-17 ноября 2017. Под ред. А.Ю.Поповой. СПб: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Л.Пастера, -2017, -с.144.
 9. Мамедов, М.К., Джавадзаде, С.Н., Ахмедов, Ю.А. Серологические маркеры трансфузионных вирусных гепатитов среди больных Национального центра онкологии в г.Баку. // Мат-лы 11-го съезда всероссийского общ-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов "Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения". -Москва: 16-17 ноября 2017. Под ред. А.Ю.Поповой. СПб: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Л.Пастера, -2017, с.308.
 10. Ахмедов, Ю.А. Серопозитивность в отношении вируса простого герпеса среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане. / Ю.А.Ахмедов, Н.Р.Дадашева, А.А.Солтанов, [и др.] // Биомедицина, -2018. N.1, -с.31-35.
 11. Ахмедов, Ю.А. Серопозитивность в отношении вируса цитомегалии среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане. // Ю.А.Ахмедов, Н.Р.Дадашева, А.А.Солтанов, [и др.] // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri -2018. N.1,- s.16-19.
 12. Мамедов, М.К. Серопозитивность в отношении вируса ветряной оспы / опоясывающего герпеса среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане. / Мамедов М.К., Ахмедов Ю.А., Солтанов А.А. [и др.] // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, -2018. N.2, -с.20-24.
 13. Ахмедов, Ю.А. Серопозитивность в отношении вируса Эпштейна-Барр среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане. / Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К., Солтанов А.А. [и др.] // Биомедицина, -2018. N.2, -с.6-9.

14. Ахмедов, Ю.А. Серопревалентность в отношении лимфотропных вирусов человека среди разных категорий жителей Азербайджана. / Ю.А.Ахмедов, М.К.Мамедов, С.Н.Джавадзаде, Р.К.Таги-заде // *Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri*, -2018. N.4, -s.29-31.
15. Ахмедов, Ю.А., Джавадзаде, С.Н., Гулиева, А.А. Пневмоцистоз у больных лимфомами, имевших маркеры хронических вирусных гепатитов. // *Ümummilli lider Н.Ә.Әliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları*. – Баку: - 2018, -s.108-109.
16. Ахмедов, Ю.А., Мамедов, М.К., Казымов, Э.Э., Таиров, Т.Т. Результаты лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы у больных инфицированных вирусами гепатита С и В. // *Ümummilli lider Н.Ә.Әliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları*. – Баку: -2018, -s.96-98.
17. Мамедов М.К. Перспективы исследования онкологических аспектов инфекции, вызванной вирусом гепатита С. / М.К.Мамедов, Т.Н.Мамедова, Ю.А. Ахмедов // *Российский онкологический Ж.*, -2019. N.1, - с.38-44.
18. Ахмедов, Ю.А. О возможном клиническом значении репродуктивных инфекций, вызванных герпетическими вирусами у больных лимфомами. / Ю.А.Ахмедов, Л.П.Халафова, М.К.Мамедов // *Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri*, -2020. N.3, -s.3-5.
19. Алиев, Д.А. «Инфекция, вызванная вирусом гепатита С в онкологической клинике: стратегия и тактика диагностики и лечения инфицированных больных» // Д.А.Алиев, М.К.Мамедова, И.Г.Исаев, С.Р.Гиясбейли, Р.С.Зейналов, Т.Н.Маммедова, Ю.А.Ахмедов. Методические рекомендации, - Баку: -2020, -53 с.
20. Ахмедов, Ю.А. Инфекции, вызванные вирусами простого герпеса у живущих в Азербайджане онкологических больных: распространение, особенности течения и возможное клиническое значение. / Ю.А.Ахмедов, С.Р.Гиясбейли, С.Н.Джавадзаде, М.К.Мамедов // *Ж. экспериментальной, клинической и профилактической медицины (Россия)*, - 2021. N.4, -с.4-11.

21. Ахмедов Ю.А. О пяти герпесвирусных инфекциях у больных лимфомами и солидными злокачественными опухолями и особенностях их течения. / Ю.А.Ахмедов, М.К.Мамедов, А.Ю.Магамедли // Биомедицина, -2021. N.1, -с.13-17.
22. Мамедов, М.К. Основные аспекты клинического значения субклинических гепатотропных вирусных инфекций у больных лимфомами, находившихся в онкогематологической клинике. / М.К.Мамедов, Р.С.Зейналов, Ю.А. Ахмедов [и др.] // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2021. N.1, -s.19-22
23. Ахмедов Ю.А. О влиянии субклинической репродуктивной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, на результаты и побочные эффекты химиотерапии больных ходжкинской лимфомой. / Ю.А.Ахмедов, И.Н.Мусаев, Э.Э.Казимов, М.К.Мамедов // Azərbaycan Təbabətinin Müasir nailiyyətləri, -2021. N.2, -s.32-36
24. Əhmədov Y.Ə.Limfoma xəstələrində virus infeksiyaların yayılması və inkişafı // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2021, -N.1, -s.30-33.
25. Ахмедов, Ю.А. Сероэпидемиологическая характеристика гепатотропных вирусных инфекций, выявленных у больных лимфомами в Азербайджане. // Биомедицина, -2021. N.4, -с.20-24.
26. Мамедов, М.К. Интеркуррентная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса у онкологических больных. / М.К.Мамедова, С.Р.Гиясбейли, Р.С.Зейналов, А.А.Рагимов, Ю.А.Ахмедов, С.Н.Джавадзаде. Методические рекомендации, - Баку: - 2022, -12 с.
27. Ахмедов, Ю.А. Вирусные инфекции у больных лимфомами и их патогенетическое и клиническое значение. // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, -2022. N.1,- с.54-57.
28. Михайлов, М.И. Клиническое значение инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных неходжкинскими лимфомами. / М.И.Михайлов, М.К.Мамедов, Ю.А.Ахмедов // Военная медицина (Белоруссия), - 2022. N.2, - с.56-62.
29. Ахмедов, Ю.А. Сероэпидемиологическая характеристика лимфотропных вирусных инфекций, выявленных у больных

- лимфомами в Азербайджане // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2022, N.1,- s.60-63.
30. Ахмедов, Ю.А., Гиясбейли, С.Р., Джавадзаде, С.Н., Зейналов, Р.С., Мамедов, М.К., Рагимов, А.А. Герпетические инфекции у онкологических больных: широта распространения и особенностей течения. // Ümummilli lider Н.Ә.Әliyevin ad gününә һәsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları. –Баку: - 2022. -s.15-20.
31. Ахмедов, Ю.А. О результатах химиотерапии у больных ходжкинской лимфомой с персистентной и репродуктивной инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса. // Ümummilli lider Н.Ә.Әliyevin ad gününә һәsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, -Баку: -2022.-s.30-33.

Защита диссертации состоится 23 сентября 2022 года
в 14:00 на заседании Диссертационного совета FD 1.02
действующей на базе Национального центра онкологии Министер-
ства здравоохранения Азербайджанской Республики.

Адрес: AZ 1122, г.Баку, ул. Г.Зардаби 79В

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Нацио-
нального центра онкологии Министерства здравоохранения
Азербайджанской Республики

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на
официальном сайте aak.gov.az

Автореферат разослан 26 июля 2022 г.
по соответствующим адресам

Подписано в печать: 30.06.2022

Формат бумаги: 60x84^{1/16}

Объём: 36132

Тираж: 70