

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

АЙБЕНИЗ ЭЛЬМАР КЫЗЫ ДАДАШЕВА

**ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С,
У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ЛИЦ ИЗ ГРУПП
С ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНФИЦИРОВАНИЯ**

3202.01 - эпидемиология

2420.02 - вирусология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Баку - 2015

Диссертационная работа выполнена на базе Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова Российской академии медицинских наук и НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.Эйвазова МЗ Азербайджанской Республики.

Научные консультанты:

Член-корр. РАМН, академик РАЕН,
д.м.н., профессор

Михайлов М.И.

Академик РАЕН, д.м.н., профессор

Мамедов М.К.

Официальные оппоненты:

Академик РАН, д.м.н., профессор

Покровский В.И.

З.д.н., д.м.н., профессор

Садыхова Ф.А.

Д.м.н., профессор

Чобанов Р.Э.

Ведущая организация: Национальный Научно-Исследовательский Институт Медицинской Профилактики им. В.Ахундова

Защита диссертации состоится «26 __» ____11__ 2015 г. в ____ часов на заседании Диссертационного Совета В/FD.03.014 при Азербайджанском Медицинском Университете

Адрес: AZ1022, Баку, ул. Бакиханова, 23

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета

Автореферат разослан «__» _____ 2015 года.

Ученый Секретарь Диссертационного
Совета В/FD.03.014, д.ф.м., доцент:

Вахабов Э.Ф.

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ. Широкое распространение инфекций, вызванных вирусом гепатита В (ВГВ) и вирусом гепатита С (ВГС), сегодня по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем мирового здравоохранения и медицинской науки, поскольку обусловленные ими острые и, особенно, хронические заболевания, вместе с такими тяжелыми их осложнениями, как цирроз и рак печени, регистрируются на всех континентах и занимают одно из ведущих мест в патологии человека, нанося цивилизации ощутимые социальный урон и экономический ущерб [Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States. WHO, 2013].

Соответственно, разработка и последовательное совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний представляют собой комплекс задач, поставленных не только перед медицинской вирусологией, но и медицинской наукой в целом.

Известно, что ВГВ и ВГС наиболее часто инфицируют лиц, относящихся к нескольким сходным по составу, социально-поведенческим, профессиональным и иным характеристикам группам населения, условно называемым группами с высоким риском (ГВР) инфицирования и играющим важную роль в поддержании высокой интенсивности циркуляции ВГВ и ВГС [Покровский В.И. и др., 2003].

Каждую из таких групп формируют лица, выделяемые из общей популяции населения именно по общему признаку - резко повышенной вероятности инфицирования ВГВ и ВГС в силу более частых, более длительных или более тесных контактов с потенциальными источниками этих вирусных инфекций [Д.К. Львов, 2009].

Взяв за основу способность ВГВ и ВГС передаваться посредством контактного и парентерального механизмов инфицирования и в зависимости от преимущественной реализации этих механизмов инфицирования в пределах разных ГВР, мы предложили условно выделить два типа таких групп: 1) ГВР контактного инфицирования и 2) ГВР парентерального инфицирования.

Основными представителями второй группы являются потребители инъекционных наркотиков; лица, подвергающиеся

частым гемотрансфузиям; лица, подвергающиеся экстракорпоральной обработке крови; больные хроническими заболеваниями, длительно пребывающие в клинических учреждениях, а также некоторые категории медицинских работников.

В этой связи, необходимо особо подчеркнуть и то, что хотя контактный механизм передачи ВГВ и ВГС и сегодня сохранил свою прежнюю эпидемиологическую роль в распространении этих вирусов, наибольшее значение приобрел парентеральный механизм инфицирования.

Соответственно, важнейшими "коллективными" резервуарами сохранения этих вирусов считаются ГВР парентерального инфицирования (ГВРПИ). Из этих резервуаров ВГВ и ВГС регулярно "выносятся" в общую популяцию населения, поддерживая эпидемические процессы в тех масштабах, которые характерны для начала XXI в. Это обстоятельство предопределяет важное эпидемиологическое значение этого типа ГВР.

О значении ГВРПИ можно судить по численности важнейших из таких групп. В частности, самостоятельными ГВРПИ считаются: 1) больные туберкулезом - их количество в мире достигает 100 млн; 2) больные злокачественными опухолями и лейкозами, число которых в мире сегодня превышает 60 млн и растет из года в год; 3) ВИЧ-инфицированные лица, число которых составляет более 35 млн; 4) больные хронической почечной недостаточностью, находящиеся на программном гемодиализе - сегодня число таких пациентов в мире также исчисляется миллионами и 5) лица, непосредственно вовлеченные в инъекционную наркоманию, число которых, лишь по официальным данным, в мире приближается к 20 млн.

Эпидемиологическая значимость проблемы широкого распространения ВГВ- и ВГС-инфекций в ГВРПИ предопределяется необходимостью повышения эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий, проводимых в отношении этих групп. Последнее же требует дальнейшего расширения информации об эпидемиологических особенностях инфекций, вызванных ВГВ и ВГС, среди этих контингентов.

Поэтому важным компонентом эпидемиологического надзора за гепатитом В (ГВ) и гепатитом С (ГС) в любом регионе является

объективная оценка интенсивности циркуляции ВГВ и ВГС среди лиц из ГВРПИ.

Целенаправленное изучение эпидемиологической ситуации по гепатитам В и С среди ГВРПИ в Азербайджане ограничилось лишь двумя наблюдениями, в первом из которых скрининг был проведен среди больных солидными злокачественными опухолями, а во втором – среди больных туберкулезом легких. Не отрицая важного эпидемиологического значения этих двух групп риска, приходится признать, что другие ГВРПИ в Азербайджане не были обследованы.

Факт практического отсутствия в литературе сведений о широте распространения этих инфекций среди проживающих в Азербайджане лиц из различных ГВРПИ побудил нас осуществить исследование, специально посвященное оценке широты распространенности этих инфекций среди постоянно проживающих в Азербайджане контингентов лиц, относящихся к нескольким ГВРПИ.

Необходимо особо подчеркнуть, что обособление и объединение разных ГВРПИ в общий тип целесообразно и с клинической точки зрения.

Однако, общие закономерности в изменении клинико-патогенетических характеристик этих инфекций у инфицированных лиц из разных ГВРПИ, как и вызывающие эти изменения причины, до начала настоящего исследования целенаправленно не изучались.

Поэтому выяснение этих закономерностей и идентификация общих причин, лежащих в основе патогенетического и клинического своеобразия ВГВ- и ВГС-инфекций у лиц, принадлежащих к различным ГВРПИ, нам представлялось весьма важным с научно-клинической точки зрения.

Учитывая специфику состава лиц, формирующих большинство ГВРПИ, мы обратили внимание на вторую общую особенность лиц из этих групп, а именно на наличие у них, еще до инфицирования ВГВ или ВГС, различных хронических заболеваний, к числу которых можно отнести и инъекционную наркоманию, поскольку болезненное пристрастие к психотропным веществам также рассматривается как хроническое заболевание.

Этот факт позволял предположить, что именно наличие упомянутых хронических заболеваний, которые мы условно назвали

"фоновыми" заболеваниями (ФЗ), может становиться той причиной, в силу которой развитие вызванных ВГВ и ВГС инфекционных процессов у лиц из разных ГВРПИ приобретает те особенности, которые отличают их течение у лиц, не относящихся к числу таких ГВР.

Проанализировав данные литературы о патогенезе ФЗ у данных контингентов, мы пришли к заключению о том, что имеющиеся у них разные ФЗ имеют 2 черты сходства: 1) большинство из них сопровождается развитием вторичных иммунологических нарушений и 2) при этих заболеваниях часто наблюдается, как минимум, субклиническая дисфункция печени, формируемая под воздействием гепатотоксических препаратов, применяемых как для лечения ФЗ, так и в виде инъекционных наркотиков.

Изложенные выше соображения позволили нам предположить, что инфицированные ВГВ и ВГС лица из разных ГВРПИ, могут рассматриваться как особый в клиническом отношении контингент пациентов, требующий повышенного внимания врача.

Однако имевшиеся фактические данные, реально отражающие общие особенности течения и клинических проявлений ВГВ- и ВГС-инфекций у данного контингента пациентов и характер их связи с ФЗ и характерными для них иммунологическими нарушениями и дисфункцией печени, не могли считаться исчерпывающими.

В связи с этим, мы полагали, что результаты целенаправленного изучения указанных аспектов проблемы ГВ и ГС у парентерально инфицированных лиц из разных ГВРПИ смогут расширить теоретическую основу для дальнейшего совершенствования подходов к лечению вирусных гепатитов у упомянутого контингента лиц. Это и побудило нас сосредоточить внимание на исследовании некоторых из отмеченных выше аспектов этой проблемы.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью настоящего исследования было оценить широту распространения инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С, у иммунокомпрометированных лиц из разных групп с высоким риском парентерального инфицирования и степень эпидемиологической опасности этих групп, выяснить особенности развития этих инфекций у указанных контингентов лиц, а также исследовать возможности

совершенствования этиотропной терапии хронического гепатита С у представителей этих групп.

Для достижения поставленной цели предстояло решить ряд конкретных научных задач.

1. Определить основные эпидемиологические показатели распространения ВГВ- и ВГС-инфекций среди представителей нескольких групп с высоким риском парентерального инфицирования и сравнить их с аналогичными показателями, определенными среди иммунокомпетентных лиц из общей популяции населения.

2. Оценить степень эпидемиологической опасности разных групп высокого риска инфицирования ВГВ и ВГС.

3. Охарактеризовать популяции ВГВ и ВГС, циркулирующих среди лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования, в отношении их генотипного состава и присутствия в них мутантных вариантов вирусов (при ВГВ-инфекции).

4. Установить важнейшие общие клинико-патогенетические особенности хронических вирусных гепатитов В и С у пациентов, относящихся к различным группам с высоким риском парентерального инфицирования.

5. Определить показатели иммунологического статуса и функционального состояния печени у представителей разных групп высокого риска инфицирования ВГВ и ВГС до и после инфицирования.

6. Оценить влияние сопутствующей патологии на течение ВГВ- и ВГС-инфекций у пациентов из разных групп с высоким риском парентерального инфицирования.

7. Оценить возможность и перспективность применения тимозина-альфа1 в качестве альтернативного средства для лечения хронического гепатита С у пациентов из групп с высоким риском инфицирования.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Научную новизну работы можно свести к следующим положениям.

Впервые определена широта распространенности субклинически протекающих инфекций, вызванных ВГВ и ВГС, среди живущих в Азербайджане лиц из наиболее многочисленных групп с высоким риском парентерального инфицирования этими вирусами, и показано закономерное увеличение частоты выявления специфических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС по мере увеличения продолжительности периода пребывания этих лиц в составе соответствующих групп риска.

В ходе этих исследований впервые в Азербайджане были определены основные генетические характеристики популяций ВГВ и ВГС, циркулирующих среди лиц из указанных групп риска и инфицированных этими вирусами условно здоровых взрослых жителей страны. В частности, впервые показано, что в Азербайджане популяция ВГВ представлена доминирующим генотипом D и менее распространенным генотипом A, а наряду с "диким" вариантом ВГВ в популяции выявляются мутантные варианты этого вируса, дефектные в отношении экспрессии не только HBeAg и HBcAg, но и HBsAg. Установлено также, что циркулирующая в стране популяция ВГС представлена тремя генотипами - доминирующим генотипом "1" и более редкими генотипами "3" и "2".

Кроме того, установлено, что инфекция, вызванная ВГС, у лиц из указанных групп риска, в отличие от этой инфекции у лиц, не относящихся к этим группам риска, протекает с более высокой вирусной нагрузкой и характеризуется более низкой частотой спонтанной элиминации вируса из организма.

Определено соотношение основных патогенетических вариантов течения обеих гепатотропных инфекций у лиц из разных групп с высоким риском парентерального инфицирования. Показано, что в зависимости от частоты регистрации инаппарантных вариантов течения этих инфекций все группы риска могут быть разделены на три типа - с более высокой, со средней и с более низкой частотой.

Впервые показано, что у части неинфицированных ВГВ или ВГС лиц из указанных групп риска одновременно выявляются умеренно выраженные признаки иммунокомпрометации и биохимические признаки субклинически протекающих дисфункций печени. На основе этих данных сформулировано предположение о том, что отмеченная

выше разная частота регистрации интранатного варианта течения обеих вирусных инфекций у лиц из разных групп риска обусловлена различной степенью иммунокомпрометации этих лиц.

И, наконец, показано, что для противовирусного лечения хронического гепатита С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования, имеющих противопоказания к назначению препаратов альфа-интерферона или рибавирина, может использоваться тимозин-альфа1, применение которого с этой целью способно обеспечить эффективность, сопоставимую с таковой при применении стандартных программ противовирусной терапии этого заболевания.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты, отражающие широту и некоторые закономерности распространения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС, среди представителей различных групп с высоким риском парентерального инфицирования, могут стать теоретической основой для дальнейшего совершенствования и повышения эффективности профилактических мероприятий в стационарах соответствующего профиля, проводимых с целью предотвращения инфицирования как интактных больных, так и медицинского персонала.

При этом, с учетом численности каждой из групп риска и частоты выявления специфических маркеров инфицирования у лиц из этих групп, определена степень их эпидемиологической опасности для популяции здорового населения. Эти данные позволяют определить приоритетность и, соответственно, очередность проведения профилактических мероприятий в отношении разных групп высокого риска инфицирования.

Результаты определения преобладающих у лиц из групп с высоким риском инфицирования клинико-патогенетических форм инфекций, вызванных у них ВГВ и ВГС, расширяют теоретическую основу для дальнейшего совершенствования подходов к диагностике и лечению вирусных гепатитов у упомянутого контингента лиц и

позволят повысить степень индивидуализации подходов к ведению этих пациентов.

Кроме того, сведения о регулярном выявлении у лиц из указанных групп риска патогенетически идентифицированных преморбидных состояний могут быть приняты во внимание при выборе оптимальной тактики лекарственной коррекции этих состояний, позволяющей повысить эффективность комплексного лечения больных вирусными гепатитами В и С из числа лиц, относящихся к указанным группам высокого риска.

Представленные в работе материалы, демонстрирующие возможности расширения показаний к противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С из числа лиц, относящихся к группам с высоким риском парентерального инфицирования и имеющих противопоказания к применению препаратов интерферона и рибавирина, могут оказаться полезными при разработке в дальнейшем индивидуализированных подходов к противовирусной, коррегирующей и поддерживающей терапии у таких пациентов.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. Частота выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС среди живущих в Азербайджане лиц из всех групп высокого риска в несколько раз превышала аналогичные показатели в группе условно здоровых взрослых жителей страны. Эти показатели, а также степень эпидемиологической опасности в разных группах риска оказались различными.

2. ВГВ и ВГС, выявленные у живущих в Азербайджане лиц из групп высокого риска инфицирования, по популяционно-генетическим характеристикам не имели отличий от этих вирусов, выявленных у инфицированных ими условно здоровых лиц из контрольной группы, однако вызванные этими вирусами инфекции у лиц из групп высокого риска имели определенные патогенетические (клинико-лабораторные) отличия от этих же инфекций, выявленных у условно здоровых жителей страны.

3. У части лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования ВГВ и ВГС, но неинфицированных этими вирусами, одновременно выявлялись лабораторные признаки умеренной имму-

нокомпрометации и субклинической дисфункции печени. Сочетание этих признаков в разных соотношениях формировало особое преморбидное состояние, характерное для лиц из указанных групп с высоким риском инфицирования.

4. Учитывая патогенетическую структуру отмеченных выше преморбидных состояний у лиц из групп с высоким риском, можно полагать, что оно могло быть причиной не только отмеченных у этих лиц патогенетических особенностей течения указанных вирусных инфекций, но и частого наличия у этих лиц противопоказаний к проведению им противовирусной терапии по стандартным программам.

5. Выделение двух типов групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатита В и С оправдано не только с эпидемиологической, но и с патогенетической и клинико-терапевтической точек зрения.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные материалы работы были представлены и обсуждены на ряде научно-практических конференций в г.Баку, в том числе, на 9-ом международном конгрессе по экологии (Баку, 2007), на 3-м Национальном конгрессе по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации (Баку, 2008), на 11-м Евроазиатском конгрессе хирургов и гастроэнтерологов (Баку, 2008), на 5-й международной конференции по туберкулезу и болезням легких (Баку, 2011), на конференции, посвященной 70-летию победы во 2-й мировой войне (Баку, 2015).

Кроме того, эти материалы были представлены на: 7-й Российской научной конференции по вирусным гепатитам (Москва, 2007), международном конгрессе APASL по вирусным гепатитам (Киото, 2007), 6-м съезде онкологов стран СНГ (Душанбе, 2010), 6-й международной конференции по ВИЧ-инфекции (Рим, 2011), 10-м всероссийском съезде эпидемиологов (Москва, 2012), международной конференции по транспанталогии (Астана, 2015) и 11-й российской конференции по вирусным гепатитам (Москва, 2015).

Основные материалы завершенной диссертации и полученные результаты были рассмотрены и обсуждены на заседаниях Ученого совета НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.Эйвазова в г.Баку (23.12.2011 и 09.07.2014 гг), на заседании Ученого совета Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им.М.П.Чумакова РАМН в

г.Москве 11.12.2013 г и на заседании апробационного совета при Диссертационном совете FD 03.014 в Азербайджанском медицинском университете в г.Баку 01.07.2015 г.

ПУБЛИКАЦИИ И ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ. Основные теоретические положения, лежащие в основе данной диссертации, и ее основные результаты отражены в 83 статьях, опубликованных в научных журналах, и 16 тезисах докладов. Из журнальных статей 26 изданы в России (в том числе, 4 статьи в журналах из перечня Web of Science Thomson Reuters), а 17 - в других странах СНГ. Среди них 16 единоличных работ, включая 2 статьи, изданные за рубежом.

Основные теоретические положения и отдельные материалы диссертации отражены в учебном пособии для врачей "Вирус иммунодефицита человека и вызываемая им инфекция" (Н.Новгород, 2009), составленном совместно с М.К.Мамедовым и А.А.Кадыровой, и предназначенной для врачей-эпидемиологов монографии "Теоретические основы эпидемиологии и профилактики трансфузионных вирусных инфекций" (Баку, 2012), подготовленной в соавторстве с М.К.Мамедовым и под редакцией М.И.Михайлова.

Кроме того, материалы работы использованы при составлении методических рекомендаций "Применение задаксина в этиотропной терапии больных хроническими вирусными гепатитами" (Баку, 2007), утвержденных Министерством Здравоохранения Азербайджанской Республики.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ. Диссертация изложена на 250 страницах и состоит из обзора литературы "Эпидемиологическая, вирусологическая и патогенетическая характеристики инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С", главы "Характеристика обследованных контингентов и методов исследования", 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который включает 250 источников, в том числе, 87 на английском языке. Работа документирована 38 таблицами и иллюстрирована 14 рисунками.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования, результаты которых легли в основу данной диссертации, были проведены на базе Республиканского центра по борьбе со СПИД (г.Баку), НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.Эйвазова (г.Баку) и Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова РАМН (г.Москва). Наряду с результатами наших собственных наблюдений и исследований, в работе использованы предоставленные нам результаты, полученные нашими коллегами и другими исследователями, а также материалы и данные, опубликованные в научных изданиях.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ КОНТИНГЕНТОВ.

Были избраны и исследованы с помощью адекватных лабораторных методов лица из различных и наиболее многочисленных в Азербайджанской Республике ГВРПИ ВГВ и ВГС. В частности, указанные группы были представлены: ВИЧ-инфицированными лицами, больными туберкулезом легких (ТЛ), больными гемобластозами (ГБ), больными хронической почечной недостаточностью (ХПН), получавшими почечно-заместительную терапию путем проведения программного гемодиализа (ГД), а также регулярными потребителями инъекционных наркотиков (ПИН).

В качестве лиц из контрольной группы были обследованы условно здоровые жители г.Баку в возрасте 18-60 лет, однократно сдавшие кровь в качестве безвозмездных доноров.

Численность лиц из обследованных нами разных ГВРПИ и из контрольной группы отмечена ниже в таблице 1.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ.

Выполненные нами исследования осуществлялись в несколько последовательно или параллельно выполняемых этапов. В процессе выполнения работы были использованы серологические, вирусологические (молекулярно-генетические), биохимические и иммунологические методы, а также методы математической обработки полученных результатов.

Использование серологических методов включало 3 последовательных этапа: 1) получение сывороток и их подготовка; 2) проведе-

ние серологического исследования и 3) интерпретация полученных результатов. Сыворотки доставлялись в соответствующие базовые лаборатории с соблюдением принципа "холодовой цепи".

В лабораториях полученные сыворотки делились на 3 части: первая из них немедленно замораживалась, а во вторую добавляли раствор канамицина (из расчета получения конечной концентрации антибиотика 1,0 мг/мл) и хранили в холодильнике при температуре 2-8°C. Третью часть сывороток подвергали немедленному биохимическому исследованию по методикам, описанным ниже.

Все серологические исследования проводились с помощью твердофазного иммуноферментного метода (ИФМ) с использованием коммерческих диагностических наборов реагентов (тест-систем) на основе моноклональных антител фирм «BioRad» (США) – МОНОЛИЗА анти-ВГС, МОНОЛИЗА HBsAg УЛЬТРА, МОНОЛИЗА anti-HBs ПЛЮС, МОНОЛИЗА anti-HBc ПЛЮС, МОНОЛИЗА HBc IgM ПЛЮС, МОНОЛИЗА HBe Ag-Ab ПЛЮС и «Диагностические системы» (Нижний Новгород) - анти-HCV, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBc IgM, HBeAg, anti-HBe, anti-HDV.

Методика исследования воспроизводилась в строгом соответствии с рекомендациями и предостережениями фирмы-изготовителя каждого типа тест-систем. Учет результатов осуществлялся с помощью полуавтоматических вертикальных фотометров-ридеров, специально предназначенных для этих целей.

Все сыворотки исследовались в нескольких сериях опытов, в которых одновременно тестировались сыворотки, накопленные в лаборатории за периоды между исследованиями. Образцы исследованных сывороток, оставшиеся после серологического исследования, сохраняли в холодильнике до завершения окончательной обработки полученных результатов.

Интерпретацию результатов серологических исследований осуществляли исходя из известных критериев этиологических диагнозов "гепатит В" и "гепатит С".

В качестве основных серологических маркеров инфицирования ВГВ были использованы: поверхностный антиген ВГВ - HBsAg и антитела к сердцевинному антигену ВГВ - anti-HBc. Использование подхода с одновременным поиском двух серологических маркеров

ВГВ-инфекции мы считали целесообразным из-за возможности циркуляции мутантных вариантов ВГВ, дефектных либо по НВsAg, либо по НВcAg.

Сыворотки, положительные в отношении НВsAg, были повторно исследованы на наличие НВeAg, anti-НВe и суммарных anti-НВс.

В качестве основного серологического маркера инфицирования ВГС были использованы антитела к ВГС (anti-НСV). Сыворотки, серопозитивные в отношении anti-НСV, повторно исследовались на наличие в них IgM-anti-НСV.

Молекулярно-генетический метод исследования в форме ПЦР был использован для: 1) подтверждения специфичности положительных, а в отдельных случаях - и отрицательных результатов предшествовавших серологических методов; 2) для более детальной характеристики изолятов вирусов, содержащихся в антиген-позитивных образцах крови (определение генотипной принадлежности вирусов), и 3) для количественной оценки содержания вирусов в исследуемых сыворотках.

В наших исследованиях были использованы тест-системы ПЦР «АмплиСенс® НCV-FL» (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора ФГУН) с видоспецифическими праймерами, позволяющими выявлять РНК ВГС. Генотипную принадлежность содержащихся в сыворотках вирусов определяли используя типоспецифические праймеры, маркирующие четыре основных генотипа ВГС – от 1 до 4 - АмплиСенс® НCV-генотип-FL (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора ФГУН).

Процесс амплификации и анализ результатов проводили при помощи термосайклера «Rotor-Gene 6000» (производитель «Corbett Research», Австралия).

Биохимические методы использовались для: 1) определения в сыворотках крови концентрации билирубина (БР) и активности главных "печеночных" ферментов: аланин-аминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и активности гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТ); 2) определения в крови концентрации глутатиона и 3) определения активности аденозиндезаминазы (АДА) в лимфоцитах.

Определение концентрации БР и активности АлАТ, АсАТ и ГГТ в сыворотке крови обследуемых лиц проводилось на основе коммерческих наборов реагентов для соответствующих исследований с использованием полуавтоматического биохимического анализатора «Stat Fax 3300» («Awareness Technology», США)..

Определение глутатиона в крови было осуществлено модифицированным фотометрическим методом по Beutler et al.

Определение удельной активности аденозиндезаминазы (АДА) осуществляли в суспензии иммуноцитов, выделенной из периферической крови градиентным центрифугированием. Активность фермента в полученном гомогенате определяли фотометрическим методом по G.Kalkar в модификации Tritsch et al.

Состояние врожденного иммунитета (ВИМ) у обследованных лиц оценивали с помощью комплекса лабораторных методов, включенных в методические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения Азербайджанской Республики [Мамедов М.К. и др., 2005].

Эти методы включали: 1) определение процента в крови активных в фагоцитарно-метаболическом отношении нейтрофилов, идентифицируемых в помощью постановки НСТ-теста в микрообъеме; 2) определение в крови процента естественных киллерных клеток (ЕКК), определяемых в окрашенных по Романовскому-Гимзе мазках крови как "большие гранулосодержащие" лимфоциты; 3) определение индекса цитотоксической активности иммуноцитов с помощью постановки цитотоксического теста с биохимическим учетом результатов и 4) определение концентрации в крови альфа-интерферона (ИФН) с помощью иммуноферментного метода, воспроизводимого на основе соответствующих коммерческих тест-систем.

Математическую обработку цифровых результатов осуществляли с помощью компьютерной программы Statistica 6.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНФИЦИРОВАНИЯ У ЛИЦ ИЗ ГВРПИ. Было проведено исследование на наличие HBsAg и anti-HCV сывороток крови, полученных у 1320 лиц с ВИЧ-инфекцией, у 600

больных ТЛ, у 440 больных ГБ, у 434 больных ХПН-ГД и у 425 ПИН. Всего было исследовано 3219 образцов сывороток, полученных у лиц из разных ГВРПИ. Кроме того, аналогичным образом были обследованы сыворотки крови, полученные у 1541 условно здоровых жителей г.Баку в возрасте 18-60 лет, однократно сдавших кровь как безвозмездные доноры. Последние были использованы в качестве контрольной группы.

Средние частоты выявления только HBsAg, только anti-HCV и обоих маркеров одновременно в общей группе лиц из ГВРПИ составили 5,4%, 34,3% и 5,8%, соответственно. При этом, суммарный показатель инфицированности (СПИ) обоими вирусами у них составил 45,4%. Средние частоты выявления только HBsAg, только anti-HCV и обоих маркеров одновременно в контрольной группе оказались равными 2,9%, 4,0% и 0,6%, соответственно, СПИ же у них составил 7,5%. Эти результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Частота изолированного и сочетанного выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС в сыворотках крови лиц, относившихся к различным ГВРПИ, и контрольной группе жителей г.Баку

Контингенты лиц, у которых получены сыворотки крови	Число сывороток	Частота выявления маркеров			
		только HBsAg	только anti-HCV	HBsAg и anti-HCV	всего
ВИЧ-инфицированные	1320	1,3±0,3%	49,0±1,4%	8,9±0,8%	59,2±1,4%
Больные ТЛ	600	9,0±1,2%	12,2±1,3%	2,3±0,6%	23,5±1,7%
Больные ГБ	440	10,7±1,5%	19,8±1,9%	2,0±0,7%	32,5±2,2%
Больные ХПН (на ГД)	434	9,9±1,4%	19,4±1,9%	3,5±0,9%	32,7±2,3%
ПИН	425	2,8±0,8%	50,1±2,4%	7,1±1,6%	60,0±2,4%
ВСЕГО	3219	5,4±0,4%	34,3±0,8%	5,8±0,4%	45,4±0,9%
Контрольная группа	1541	2,9±0,4%	4,0±0,5%	0,6±0,4%	7,5±0,7%

Сокращения: ТЛ - туберкулез легких; ГБ - гемобластозы; ХПН - хроническая почечная недостаточность; ГД - гемодиализ; ПИН - потребители инъекционных наркотиков

Проведенные нами расчеты показали, что частоты выявления серологических маркеров инфицирования как ВГВ, так и ВГС у лиц из

ГВРПИ, статистически устойчиво при $p < 0,01$ превышали аналогичные показатели у группы здоровых жителей страны.

В то же время, потенциальное эпидемиологическое значение лиц из разных ГВРПИ в качестве коллективных резервуаров ВГВ и ВГС оказалось неравноценным.

Судя по величине СПИ, мы полагали, что наиболее интенсивно вирусы циркулировали среди ВИЧ-инфицированных лиц, у которых СПИ достигал 59,2%, и среди ПИН, имевших СПИ, равный 60,0%.

Наименьшая интенсивность циркуляции этих вирусов была отмечена у больных ТЛ, у которых СПИ составлял лишь 23,5%. Промежуточное место в этом отношении заняли больные ГБ (СПИ = 32,5%) и больные ХПН-ГД, у которых СПИ составлял 32,7%.

Оценивая степень потенциальной эпидемиологической опасности рассмотренных ГВРПИ для окружающих, мы исходили не только из величины СПИ, но и средней численности этих групп в нашей стране. Поэтому мы полагали, что наиболее опасными являются ПИН и больные ТЛ, численность которых в стране достигает нескольких десятков тысяч. Напротив, ВИЧ-инфицированные лица, имеющие высокий СПИ, эпидемиологически не столь опасны, поскольку их численность составляет лишь около 4 тысяч. Расчетные числа инфицированных лиц в каждой из ГВРПИ представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Расчетные показатели количества инфицированных лиц в каждой из ГВРПИ

ГВРПИ	Расчетное число лиц в группе	Суммарный показатель инфицирования ВГВ и ВГС	Расчетное число инфицированных в группе
ПИН	20000	60,0%	12000
Больные ТЛ	20000	23,5%	4700
ВИЧ-инфицированные	4000	59,2%	2400
Больные ХПН (на ГД)	3000	32,7%	1000
Больные ГБ	2000	32,5%	1000
Сокращения: ТЛ - туберкулез легких; ГБ - гемобластозы; ХПН - хроническая почечная недостаточность; ГД - гемодиализ; ПИН - потребители инъекционных наркотиков			

ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИЙ ВГВ И ВГС. Учитывая ограниченность сведений о вирусологических параметрах циркулирующих в Азербайджане популяций ВГВ и ВГС и располагая сыворотками, полученными у условно здоровых лиц и у лиц из разных ГВРПИ, мы, используя серологические и молекулярно-генетические методы, определили важнейшие характеристики этих вирусов.

Определение генотипной принадлежности ВГВ в сыворотках показало, что циркулирующий в стране ВГВ представлен в основном генотипом D (90,2%), хотя менее, чем в 10% сывороток был выявлен и генотип А. При этом, соотношение частоты выявления этих генотипов ВГВ у лиц из ГВРПИ не имело существенного отличия от такового у здоровых лиц из контрольной группы (таблица 3).

В то же время, мы определили, что среди лиц из ГВРПИ, наряду с "диким" вариантом, циркулируют и 3 мутантных варианта ВГВ, выявляющиеся почти в четверти всех случаев заражения ВГВ в Азербайджане: чаще всего выявлялся ВГВ, дефектный по экспрессии НВеАg (18,5%), и реже - ВГВ, дефектный по экспрессии НВсАg (6,9%). Вариант ВГВ, дефектный по синтезу НВсАg, зарегистрирован менее, чем в 1% случаев.

Иначе говоря, полноценный в антигенном отношении "дикий" вариант вируса был причастен лишь к 74,6% случаев инфекции (таблица 3).

Таблица 3.

Вирусологическая характеристика популяций ВГВ, циркулирующих среди представителей ГВРПИ и контрольной группы жителей г.Баку

Вирусологические характеристики		Лица из ГВРПИ	Контрольная группа
Генетические варианты	«дикий»	74,6%	80%
	мутантные	НВеАg 18,5% НВсАg 6,9%	15,5% 4,4%
Генотипы ВГВ	А	9,8%	8,9%
	Д	90,2%	91,1%

Здесь же отметим, что если о факте циркуляции среди населения Азербайджана ВГВ, дефектных по экспрессии НВеАg и НВсАg, сообщалось ранее, то циркуляция здесь варианта вируса, дефектного по экспрессии НВsАg, документирована впервые.

При определении генотипов ВГС было установлено, что более, чем в 70% сывороток содержался вирус генотипа "1", примерно в 20% сывороток - вирус генотипа "3", а менее, чем в 10% сывороток - вирус генотипа "2". Оказалось, что генотипный состав популяции ВГС, циркулирующего среди лиц из ГВРПИ, не имел существенного отличия от такового у здоровых лиц из контрольной группы.

Итак, несмотря на то, что лица из разных ГВРПИ заметно отличались от здоровых лиц из контрольной группы более высокими частотами выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС, у лиц из ГВРПИ не были обнаружены какие-либо отличия в отношении вирусологических характеристик популяций этих вирусов.

Вместе с тем, проанализировав результаты исследования содержащих anti-HCV сывороток крови лиц из ГВРПИ и представителей контрольной группы на наличие в них РНК ВГС и определения в них вирусной нагрузки, мы обратили внимание на две особенности, отличавшие развитие ВГС-инфекции у лиц из ГВРПИ и у инфицированных условно здоровых лиц: 1) более низкую частоту спонтанной элиминации ВГС и, соответственно, более высокую частоту хронизации острой инфекции и 2) относительно более высокую, нежели в контрольной группе, концентрацию вирусной РНК в крови.

Оказалось, что вирусная РНК присутствовала в 97,5% серопозитивных сыворотках лиц из ГВРПИ и в 77,0% серопозитивных сыворотках условно здоровых лиц (таблица 4). Учитывая, что такие сыворотки, скорее всего, принадлежали реконвалесцентам острого гепатита С, можно было полагать, что развитие ВГС-инфекции у лиц из ГВРПИ отличалось более низкой частотой спонтанной элиминации ВГС и, соответственно, более высокой частотой хронизации острой инфекции.

Таблица 4.

Частота выявления РНК ВГС в сыворотках крови лиц из разных ГВРПИ и здоровых взрослых жителей г.Баку, содержащих антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV) и не содержащих HBsAg

Контингенты лиц, при обследовании которых были получены сыворотки	Число сывороток, в которых выявлены:	
	anti-HCV	РНК ВГС
Лица с ВИЧ-инфекцией	647	642 (99,2±0,4%)
Больные ТЛ	73	69 (94,5±2,7%)
Больные гемобластозами	87	84 (96,6±1,9%)
Больные ХПН	84	75 (89,3±3,4%)
Потребители ИН	213	206 (96,7±1,2%)
Всего	1104	1076 (97,5±0,5%)
Условно здоровые лица	61	47 (77,0±5,4%)

Сокращения: ТЛ - туберкулез легких; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ИН – инъекционные наркотики

В частности, в серопозитивных сыворотках, полученных у условно здоровых лиц, вирусная РНК не была обнаружена в 23% случаев, в то же время, в серопозитивных сыворотках, полученных у лиц из ГВРПИ, вирусная РНК отсутствовала в 2,5% случаев, что указывало на то, что доля реконвалесцентов острого гепатита С среди здоровых лиц почти в 10 раз превышала долю таких реконвалесцентов среди лиц из ГВРПИ, причем различие между этими показателями сохраняло статистически устойчивый характер в интервале $p < 0,001$.

Это означало, что ВГС-инфекция у лиц из ГВРПИ характеризовалась более низкой частотой спонтанного выздоровления этих лиц и, соответственно, более высокой частотой хронизации острой инфекции.

С целью сравнения интенсивности репродукции ВГС у инфицированных им лиц из ГВРПИ и у условно здоровых лиц из контрольной группы, мы определили вирусную нагрузку (ВН) в отобранных сыворотках лиц из ГВРПИ и условно здоровых лиц из контрольной группы. Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Соотношение числа содержащих РНК ВГС сывороток с высокой и низкой вирусной нагрузкой, полученных у лиц из разных ГВРПИ и здоровых лиц

Контингенты лиц, при обследовании которых были получены сыворотки	Число сывороток, содержащих РНК ВГС:		
	всего	с высокой ВН	с низкой ВН
Лица с ВИЧ-инфекцией	20	18 (90,0±6,7%)	2 (10,0±6,7%)
Больные ТЛ	20	14 (70,0±10,2%)	6 (30,0±10,2%)
Больные гемобластозами	20	15 (75,0±9,7%)	5 (25,0±9,7%)
Больные ХПН	20	11 (55,0±11,1%)	9 (45,0±11,1%)
Потребители ИН	20	15 (75,0±9,7%)	5 (25,0±9,7%)
Всего	100	73 (73,0±4,4%)	27 (27,0±4,4%)
Условно здоровые лица	47	18 (38,3±7,0%)	29 (61,7±7,0%)
СОКРАЩЕНИЯ: ВН - вирусная нагрузка; ТЛ - туберкулез легких; ХПН - хроническая почечная недостаточность; ИН - инъекционные наркотики			

Сопоставление полученных при этом результатов показало, что доля сывороток с "высокой" ВН (500 тыс копий/мл и более), полученных у лиц из ГВРПИ, составившая 73,0±4,4%, почти в 2 раза превышала долю таких же сывороток, полученных у доноров крови, и составившую лишь 38,3±7,0% ($p < 0,01$). Это прямо указывало на то, что ВГС-инфекция у лиц из ГВРПИ чаще протекала с относительно более высокой ВН, нежели у доноров крови. Данный факт мы расценили как вторую особенность течения ВГС-инфекции у лиц из ГВРПИ.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИЙ. Не располагая результатами клинико-инструментального и морфологического обследования указанных лиц, мы не могли обоснованно идентифицировать у них формы течения инфекций, предусмотренные современной классификацией хронических гепатитов.

В силу этого обстоятельства, путем ретроспективного сравнения лишь результатов определения активности аланин-аминотрансферазы

(АлАТ) и концентрации билирубина (БР) в сыворотке крови мы условно выделили 4 патогенетических (клинико-лабораторных) варианта течения каждой из этих инфекций, условно названных нами: 1) инаппарантным (без изменений активности АлАТ и повышения концентрации БР в крови); 2) гиперферментемическим (с повышением активности АлАТ, но без повышения концентрации БР); 3) билирубинемическим (наряду с повышением активности АлАТ выявлялось повышение концентрации БР до 50 мМ/л) и 4) гипербилирубинемическим (с выраженной билирубинемией с концентрацией БР в крови выше 50 мМ/л).

Приняв во внимание тот факт, что среди обследованных лиц отмечалась довольно высокая частота одновременного выявления HBsAg и anti-HCV в одних и тех же сыворотках, при анализе мы в отдельности определили частоту регистрации 4 патогенетических вариантов обеих инфекций в 3 подгруппах лиц из ГВРПИ: 1) у лиц, имевших в крови лишь HBsAg; 2) у лиц, имевших в крови лишь anti-HCV и 3) у лиц, имевших в крови оба серологических маркера инфицирования.

Результаты определения патогенетических вариантов течения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС у лиц из разных ГВРПИ отражены в таблице 6.

Определив и сравнив между собой частоту регистрации инаппарантного варианта течения обеих инфекций, мы заключили, что в течении ВГВ- и ВГС-инфекций у лиц из разных ГВРПИ выявились две патогенетические особенности.

Во-первых, в пределах каждой из ГВРПИ эта частота у лиц, инфицированных только ВГВ, и у лиц, инфицированных только ВГС, а также у лиц, в сыворотках которых присутствовали маркеры обеих инфекций, оказалось достаточно близким. Данный факт мы связали с существованием определенного сходства тех звеньев патогенеза этих инфекций, которые связаны с иммуноопосредованными механизмами повреждения гепатоцитов.

Таблица 6.

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

Контингенты лиц, при обследовании которых были получены сыворотки	Выявленные маркеры инфицирования	Патогенетические варианты			
		ИП	ГФ	Б	ГБ
Лица с ВИЧ-инфекцией	ВГВ	94,1%	5,9%	0	0
	ВГС	88,6%	7,0%	3,7%	0,8%
	оба маркера	84,7%	11,0%	3,6%	0,7%
Больные туберкулезом легких	ВГВ	31,5%	59,3%	9,3%	0
	ВГС	20,5%	69,9%	5,5%	4,1%
	оба маркера	14,3%	64,3%	14,3%	7,1%
Больные гемобластозами	ВГВ	57,4%	21,2%	19,3%	2,1%
	ВГС	49,4%	31,0%	16,2%	3,4%
	оба маркера	33,3%	33,3%	22,2%	11,1%
Больные ХПН, находящиеся на гемодиализе	ВГВ	74,4%	23,3%	2,3%	0
	ВГС	72,6%	22,6%	3,6%	1,2%
	оба маркера	66,7%	26,7%	6,6%	0
Потребители инъекционных наркотиков	ВГВ	25,0%	41,7%	25,0%	8,3%
	ВГС	31,4%	36,2%	27,2%	5,2%
	оба маркера	30,0%	33,3%	26,7%	10,0%
Сокращения: ИП – инаппарантный, ГФ – гиперферментемический, Б – билирубинемический, ГБ - гипербилирубинемический					

Во-вторых, частота регистрации инаппарантного варианта обеих инфекций, в разных ГВРПИ оказалась различной (рисунок 1). Это позволило, в зависимости от последнего показателя, разделить все ГВРПИ на 3 типа.

К первому типу мы отнесли лиц с субклинической ВИЧ-инфекцией и больных ХПН-ГД, у которых при обеих инфекциях частота регистрации инаппарантного варианта отчетливо превалировала над частотой регистрации других вариантов течения этих же инфекций.

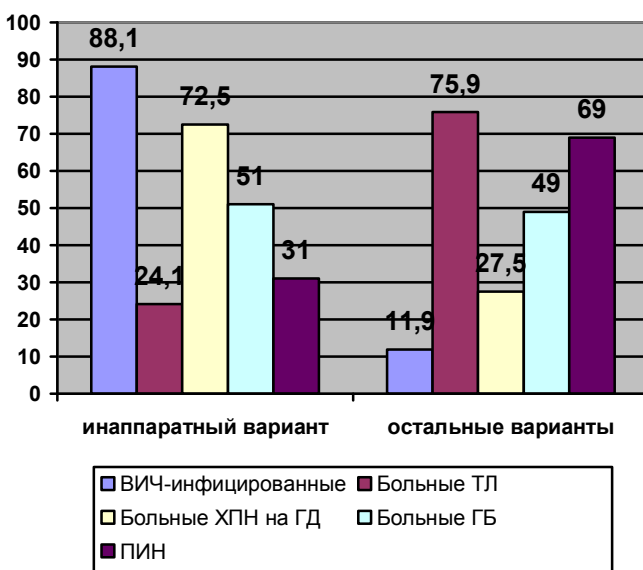


Рисунок 1. Частота регистрации инаппаратного варианта течения ВГВ и ВГС-инфекций и вариантов, протекающих с биохимическими признаками дисфункции печени, у лиц из разных ГВРПИ

Ко второму типу были отнесены только больные ГБ, у которых инаппаратный вариант регистрировался с частотой, примерно равной общей частоте регистрации других вариантов течения инфекций.

И, наконец, к третьему типу мы отнесли больных ТЛ и ПИН, у которых при обеих инфекциях частота регистрации инаппаратного варианта течения оказалась заметно ниже общей частоты регистрации других патогенетических вариантов течения.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ ЛИЦ ИЗ ГВРПИ. Рассматривая вероятные причины отмеченной выше патогенетической гетерогенности течения этих инфекций у лиц из ГВРПИ, мы предположили, что в ее основе лежит наличие у этих лиц преморбидного состояния. Проанализировав почерпнутые из литературы сведения, мы предположили, что специфика такого преморбидного состояния состоит в том, что большинство этих лиц

являются умеренно иммунокомпromетированными, а у части из них может иметься еще и компенсированная субклиническая дисфункция печени.

Это предположение побудило нас осуществить два исследования, посвященных оценке значимости этих патогенетических компонентов указанного преморбидного состояния у нескольких десятков лиц из каждой из пяти ГВРПИ, неинфицированных ВГВ и ВГС.

В первом исследовании у этих лиц были определены важнейшие показатели врожденного иммунитета (таблица 7). Полученные при этом результаты показали, что признаки иммунодепрессии имелись у большинства лиц из всех ГВРПИ, но частота и выраженность этих признаков убывали в ряду: лица с ВИЧ-инфекцией → больные ХПН-ГД → больные ГБ → больные ТЛ → ПИН.

Таблица 7.

Показатели врожденного иммунитета у лиц из ГВРПИ и у группы условно здоровых лиц

Обследованные контингенты лиц	НСТ-тест, %	ЕКК, %	ИЦА ЕКК, %	а-ИФН, пг/мл	АДА, нкат/млн.кл
ВИЧ-инфицированные	8,6±1,5	17,5±2,2	22,0±3,5	26,2±6,2	19,2±3,8
Больные И-ТЛ	8,5±1,3	17,4±2,1	20,3±3,7	25,0±5,0	20,1±4,0
Больные ФК-ТЛ	5,1±1,0	14,0±1,8	17,2±2,5	23,4±3,9	15,5±2,0
Больные ГБ	6,2±0,9	14,3±2,0	18,4±2,6	22,8±4,0	17,6±1,9
Больные ХПН на ГД:					
- 12-18 мес	9,3±1,1	17,2±1,9	22,5±2,7	28,0±4,3	21,2±2,8
- >18 мес	7,8±1,3	15,6±2,1	19,0±3,0	28,0±4,8	16,0±2,0
ПИН:					
- со "стажем" <3 лет	9,9±1,1	19,4±2,2	23,8±2,6	33,4±4,0	24,5±1,9
- со "стажем" >3 лет	8,6±1,1	17,3±2,0	22,4±2,6	28,0±4,3	22,0±3,2
Условно здоровые лица	10,7±0,9	20,6±1,1	28,0±2,3	37,2±5,3	27,4±3,3

СОКРАЩЕНИЯ: И-ТЛ – инфильтративный туберкулез легких; ФК-ТЛ – фиброзно-кавернозный туберкулез легких; ХПН - хроническая почечная недостаточность; ГД – гемодиализ; ПИН – потребители инъекционных наркотиков; НСТ – нитросиний тетразолий; ЕКК – естественные киллерные клетки; ИЦА – индекс цитотоксической активности; ИФН – интерферон; АДА - аденозиндезаминаза

Во втором исследовании в сыворотках неинфицированных лиц из ГВРПИ были определены активности основных "печеночных" ферментов и уровень БР. Результаты данного исследования представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Частота повышения активности "печеночных" ферментов и концентрации билирубина (БР) у условно здоровых лиц и у лиц из разных ГВРПИ, неинфицированных ВГВ и ВГС

Обследованные контингенты лиц	Частота повышенной активности			Частота повышения уровня БР
	АлАТ	АсАТ	ГГТ	
Условно здоровые лица	2,5±1,1%	1,0±1,0%	1,5±0,9%	0,5±0,5%
Больные ГБ	9,5±3,0%	4,3±2,1%	2,9±1,7%	2,1±1,5%
Больные ТЛ	11,7±4,1%	5,3±2,4%	4,1±1,8%	3,3±2,3%
ВИЧ-инфицированные	7,5±2,9%	3,8±2,1%	2,5±1,7%	1,3±1,3%
Больные ХПН на ГД	8,3±3,6%	3,3±2,3%	1,6±1,5%	0
ПИН	13,3±4,4%	6,7±3,2%	5,0±2,8%	3,3±2,3%

Оказалось, что средняя частота выявления повышения активности "печеночных" ферментов и концентрации билирубина у лиц из ГВРПИ ощутимо превышала таковую у условно здоровых лиц, а частота выявления субклинической дисфункции печени в группах лиц из разных ГВРПИ не была одинаковой - она убывала в ряду: ПИН → больные ТЛ → больные ГБ → лица с ВИЧ-инфекцией → больные ХПН-ГД.

Вместе с тем, соотношение этих патогенетических составляющих преморбидного состояния у лиц из разных ГВРПИ оказалось различным. Так, если иммунокомпрометация была наиболее выраженной у лиц с ВИЧ-инфекцией и больных ХПН-ГД, то более часто признаки субклинической дисфункции печени выявлялись у ПИН, больных ТЛ и больных ГБ.

Последняя особенность позволила объяснить причину выявленного нами патогенетического своеобразия развития гепатотропных инфекций у лиц из разных ГВРПИ и связать его с особенностями преморбидного состояния организма лиц из разных ГВРПИ. В частности, мы полагали, что преимущественное течение этих

инфекций предопределялось балансом между выраженностью у них иммунологической недостаточности и субклинической дисфункции печени. Так, инapparантное течение инфекций в основном отмечалось у лиц из тех ГВРПИ, у которых более выраженной была иммунокомпрометация - у этих лиц интенсивность иммунозависимой деструкции гепатоцитов была пониженной. Соответственно, более частые случаи течения, сопровождавшегося биохимическими признаками дисфункции печени, были отмечены у лиц из тех ГВРПИ, для которых более характерным было наличие изначально более выраженной субклинической дисфункции печени.

Опираясь на эти данные, мы полагали, что несмотря на различные механизмы формирования преморбидного состояния, предопределяющих своеобразие лиц из большинства ГВРПИ, как потенциальных больных ГВ и ГС, эти лица должны быть объединены в особый и достаточно многочисленный клинический контингент пациентов, требующий особого внимания.

ПРОБЛЕМА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГВ И ГС ИЗ ЧИСЛА ЛИЦ ИЗ ГВРПИ. Основу этой проблемы составляет тот факт, что наличие упоминавшегося выше преморбидного состояния у относящихся к ГВРПИ больных ГВ или ГС, может ограничивать возможности проведения им противовирусной терапии.

Так, препараты интерферона (ИФН), применяемые во всех программах противовирусной терапии больных ГС и ряде программ противовирусной терапии больных ГВ, противопоказаны больным с лейкоцитопениями и признаками развития иммунодефицита или активации иммунопатологических процессов. Между тем, эти состояния регулярно выявляются у лиц из ряда ГВРПИ. Кроме того, применяемый для лечения ГС рибавирин (РВ) не назначают больным с анемиями и гемоглобинопатиями, а также больным ХПН-ГД, поскольку его прием может ускорить развитие анемии.

В связи с этим, имея дело с больными ГС из числа лиц, относящихся к ГВРПИ, приходится решать непростую задачу по применению препаратов ИФН и РВ, поскольку однозначный ответ на вопрос о том, чем и как лечить больных ГС, имеющих противопоказания к препаратам ИФН или РВ, все еще не получен.

Особая актуальность этого вопроса в отношении ГС также связана с отсутствием вакцины против ВГС. В этих условиях противовирусная терапия больных ГС, отличающихся высоким эпидемиологическим потенциалом в качестве источника инфекции, составляет единственное средство, способное сократить масштабы распространения ВГС инфекции за счет уменьшения числа инфицированных лиц (при излечении больных) или снижения степени их эпидемиологической опасности путем снижения у них вирусной нагрузки (при невозможности добиться эрадикации ВГС).

Учитывая изложенные выше соображения, мы предположили, что указанная проблема может быть решена путем применения для лечения таких больных лекарственного препарата на основе тимозина-альфа1 (Ta1), уже используемого в лечении больных ГВ и ГС и почти полностью свободного от токсических побочных действий.

Проанализировав результаты проведенных с нашим участием клинических наблюдений за несколькими группами больными ХГС (в том числе, относящихся к ГВРПИ), в лечении которых использовался Ta1, мы пришли к заключению о том, что применение Ta1 сегодня позволяет ставить и решать, по меньшей мере, часть клинических задач, связанных с обеспечением ПВТ, как минимум тех больных ХГС из числа лиц, относящихся к ГВРПИ, назначение которым традиционной противовирусной терапии сопряжено с теми или иными трудностями.

Сравнительные показатели эффективности лечения больных с применением стандартной программы терапии и программ, включающих Ta1, приведены в рисунке 2.

Частоты регистрации устойчивого биохимического ответа (УБО) и устойчивого вирусологического ответа (УВО) у больных ХГС, вызванных ВГС генотипа "1", которые получили лечение по программе "ПЭГ-ИФН+Ta1", а также по программе "РВ+Ta1" в течение 48 недель не имели статистически устойчивых (в интервале $p < 0,05$) отличий от аналогичных показателей, отмеченных у больных из контрольной группы, получивших лечение по стандартной программе "ПЭГ-ИФН + РВ".

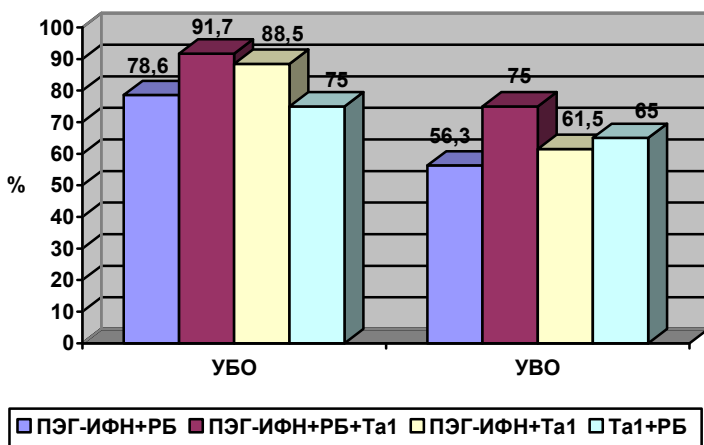


Рисунок. 2.

Сравнительные показатели эффективности лечения больных ХГС, вызванным ВГС генотипа "1", по стандартной и альтернативным программам (сокращения: УБО - устойчивый биохимический ответ; УВО - устойчивый вирусологический ответ; ПЭГ-ИФН – пегилированный альфа-интерферон; РВ - рибавирин; Тa1 – тимозин-альфа1)

В группах больных ХГС, вызванным ВГС, не относящимся к генотипу "1" и получивших лечение по программам "ПЭГ-ИФН + Тa1" (1-ое наблюдение) и "РВ + Тa1 " (2-ое наблюдение) в течение 24 недель, частоты регистрации УБО и УВО составили 87,5% и 75,0% - в первом наблюдении и 80% и 60% - во втором, в то время как, в контрольной группе эти показатели были равны 90,2% и 76,8%, соответственно.

Таким образом, для противовирусного лечения больных ХГС, имеющих противопоказания к назначению как препаратов интерферонов, так и рибавирина, может использоваться тимозин-альфа1. При этом, показатели эффективности применения тимозина-альфа1 сопоставимы с таковыми при применении стандартной программы комбинированной противовирусной терапии.

Завершая данное сообщение, необходимо подчеркнуть, что приведенные в нем данные не исчерпывают все содержание проблемы широкого распространения ВГВ- и ВГС-инфекций среди лиц из ГВРПИ, а лишь отражают отдельные ее аспекты. Эта проблема продолжает сохранять свою актуальность, а ее дальнейшее исследование может быть признано одним из важных и самостоятельных научно-практических направлений в развитии современного учения о трансфузионных вирусных гепатитах.

ВЫВОДЫ

1. Частота как изолированного (HBsAg – 5,4%, anti-HCV – 34,3%), так и сочетанного (5,8%) выявления серологических маркеров инфицирования вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) у живущих в Азербайджане лиц из различных групп с высоким риском парентерального инфицирования (ГВРПИ) в несколько раз превосходила аналогичные показатели, определенные в группе условно здоровых лиц из контрольной группы (HBsAg – 2,9%, anti-HCV – 4,0%, сочетанное – 0,6%).

2. Разные ГВРПИ характеризовались различной частотой выявления указанных маркеров инфицирования; суммарная частота их выявления убывала в ряду: потребители инъекционных наркотиков (60,0%) → ВИЧ-инфицированные лица (59,2%) → находящиеся на гемодиализе больные хронической почечной недостаточностью (32,7%) → больные гемобластозами (32,5%) → больные туберкулезом легких (23,5%).

3. Разные ГВРПИ характеризовались различной степенью эпидемиологической опасности, которая предопределялась как степенью инфицированности соответствующими вирусами, так и численностью каждой из этих групп. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляет группа потребителей инъекционных наркотиков, а наименьшую – группа больных гемобластозами.

4. ВГВ и ВГС, выявленные у инфицированных ими лиц из ГВРПИ, по основным популяционно-генетическим характеристикам (по генотипному составу ВГВ и ВГС и по спектру мутантных вариантов ВГВ) не имели каких-либо отличий от ВГВ и ВГС, выявленных у инфициро-

ванных ими условно здоровых лиц из контрольной группы. Содержащиеся во всех исследованных HBsAg –позитивных сыворотках изоляты ВГВ относились к 2 генотипам: D (90,2%) и А (9,8%). Генотипный состав популяции ВГС был представлен тремя генотипами: превалирующим генотипом “1” - 71,0% и более редкими генотипами “3” – 20,0% и “2” – 9,0%.

5. Инфекция, вызванная ВГС, у лиц из ГВРПИ, в отличие от этой инфекции у инфицированных условно здоровых лиц из контрольной группы, чаще протекала с более высокой вирусной нагрузкой (73,0% против 38,3%) и характеризовалась более низкой частотой спонтанной элиминации вируса из организма.

6. Средняя частота течения обеих вирусных инфекций в иннапаратном варианте среди инфицированных лиц из разных ГВРПИ оказалась различной и убывала в ряду: ВИЧ-инфицированные лица (88,1%) → находящиеся на гемодиализе больные хронической почечной недостаточностью (72,5%) → больные гемобластозами (51,0%) → потребители инъекционных наркотиков (31,0%) → больные туберкулезом легких (24,1%).

7. У большинства лиц из ГВРПИ, неинфицированных ВГВ и ВГС, выявлялись лабораторные признаки не только умеренно выраженной иммунокомпрометации, но и субклинической дисфункции печени. При этом, если признаки иммунокомпрометации чаще выявлялись у ВИЧ-инфицированных лиц и находящихся на гемодиализе больных хронической почечной недостаточностью, то признаки дисфункции печени чаще обнаруживались у потребителей инъекционных наркотиков, больных туберкулезом легких и больных гемобластозами.

8. Выделение двух типов групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С – с контактным и парентеральным механизмами передачи - оправдано как с эпидемиологической, так и с патогенетической и клинико-терапевтической точек зрения.

9. Лечение больных хроническим гепатитом С из числа лиц, относящихся к ГВРПИ и имеющих противопоказания к применению компонентов стандартной программы противовирусной терапии, может проводиться с использованием препарата на основе тимозина-альфа1, который может применяться как вместо препаратов интерферона, так и рибавирина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Инфицированные ВГВ и ВГС лица из разных ГВРПИ должны рассматриваться как особый клинический контингент, а выделение и обособление этих групп риска не только целесообразно с эпидемиологических позиций, но и оправданно с клинико-терапевтической точки зрения.

2. Все лица, относящиеся к тем или иным ГВРПИ, при обращении за медицинской помощью и, особенно, при их госпитализации в клинические стационары должны рассматриваться как пациенты, потенциально инфицированные ВГВ и ВГС.

3. Медицинское обследование таких лиц, независимо от причин обращения в медицинские учреждения, при минимальной технической возможности должно включать серологическое тестирование на маркеры инфицирования ВГВ и ВГС, а положительные результаты такого тестирования должны приниматься во внимание при проведении им любых инвазивных процедур и манипуляций с целью минимизации риска заражения медицинского и вспомогательного персонала.

4. При госпитализации больных острыми или хроническими гепатитами из числа лиц, относящихся к ГВРПИ, они должны рассматриваться как пациенты из особого клинического контингента, обследование и лечение которых требует повышенного внимания врача, а в некоторых случаях и применения особых диагностических и терапевтических подходов.

5. При оценке результатов лабораторного исследования крови таких пациентов необходимо иметь ввиду возможность изначальной иммунокомпрометации этих пациентов и наличия у них, в части случаев, еще до инфицирования ВГВ или ВГС субклинической дисфункции печени; поэтому интерпретация результатов таких исследований должна осуществляться с осторожностью и с учетом указанной возможности.

6. При наличии у упомянутых выше пациентов показаний к противовирусной терапии, эти пациенты во избежание развития выраженных побочных эффектов лечения, должны до его начала тщательно и всесторонне обследоваться для выявления возможных противопоказаний к используемым лекарственным препаратам.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные инфекции - проблема современной медицины. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2006, N.1, с.3-8.

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

3. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедли Ф.М. ВИЧ-инфекция и трансфузионные вирусные гепатиты: аспекты эпидемиологии, клиники и лечения. // Биомедицина (Баку), 2007, N.2, с.8-12.

4. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Таги-заде Р.К., Михайлов М.И. Показатели распространенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди здорового взрослого населения Азербайджана. // Мир вирусных гепатитов (Москва), 2007, N.5, с.10-12.

5. Рзаева Н.Р., Мамедов М.К., Мамедбеков Э.Н., Дадашева А.Э. Инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С у больных туберкулезом легких: особенности распространения и значение. // Мир вирусных гепатитов (Москва), 2008, N.5, с.22-25.

6. Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные инфекции: проблемы классификации и номенклатуры. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.2, с.55-60.

7. Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные инфекции: общность и различия патогенеза, клинических проявлений и подходов к лечению // Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.3, с.11-17.

8. Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные инфекции: перспективные направления эпидемиологического надзора и медицинской профилактики. // Биомедицина, 2008, N.3, с.6-12.

9. Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Мамедов М.К. Трансфузионные вирусные инфекции в Азербайджане: краткая

характеристика современной эпидемиологической ситуации. // Здоровье (Баку), 2008, N.8, с.83-90.

10. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Клинические аспекты смешанных инфекций, вызванных вирусами иммунодефицита человека и вирусами гепатитов В и С. // Здоровье (Баку), 2008, N.3, с. 74-78.

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

12. Ахмедбейли Х.Ф., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Эйвазов Т.Г. Задаксин в этиотропной терапии больных трансфузионными вирусными гепатитами. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.1, с.84-91.

13. Ибрагимов З.Н., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Серологические маркеры инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди здоровых жителей г.Баку и г.Нахчыван. // Georgian medical news, 2010, N.7-8, с.40-44.

14. Мамедов М.К., Рзаева Н.Р., Дадашева А.Э. Эпидемиологические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у больных туберкулезом легких. // Georgian medical news, 2010, N.9, с.42-46.

15. Гулиева А.А., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Сафарова СМ. Показатели врожденного иммунитета у лиц с клинически манифестными и субклиническими формами течения инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С. // Georgian medical news, 2010, N.11, с.29-32;

16. Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Мамедов М.К. Показатели врожденного иммунитета у потребителей инъекционных наркотиков. // Центрально-Азиатский журнал по общественному здравоохранению (Бишкек), 2010, N.4, с.24-28.

17. Дадашева А.Э. Эпидемиологическое и клиническое значение групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатита В и С. // Здоровье (Баку), 2010, N.1, с. 198-201.

18. Дадашева А.Э. Клинико-терапевтические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у пациентов,

находящихся на программном гемодиализе. // Биомедицина (Баку), 2010, N.3, с.13-15.

19. Дадашева А.Э. Задаксин в терапии больных хроническим гепатитом С, имевших противопоказания к назначению рибавирина или интерферонов. // Биомедицина (Баку), 2010, N.4, с.25-27.

20. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Гудратов Н.О., Кадырова А.А. Активность аденозиндезаминазы в лимфоцитах у лиц из некоторых групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Азерб. Ж. метаболизма, 2010, N.4, с.34-38.

21. Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Мамедов М.К. Аспекты клинического значения иммунокомпрометации лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Биомедицина (Баку), 2010, N.1, с.16-19.

22. Кадырова А.А., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Гулиева А.А. Показатели врожденного иммунитета у здоровых взрослых жителей г.Баку. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2010, N.4, с.3-10.

23. Гаджиев А.Б., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э., Азимова А.А. Больные талассемией, инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый клинический контингент пациентов. // Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2010, N.2, с.86-88.

24. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Рзаева Н.Р. Субклиническая гепатопатия как компонент особого преморбидного состояния лиц из некоторых групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Здоровье (Баку), 2010, N.9, с.87-91.

25. Ахундова И.М., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Рзаева Н.Р. Больные туберкулезом, инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый клинический контингент пациентов. // Туберкулез и болезни легких (Москва), 2011, N.8, с.51-54.

26. Ахундова И.М., Мамедбеков Э.Н., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Эпидемиологическая характеристика и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у больных туберкулезом легких, живущих в Азербайджане. // Туберкулез и болезни легких (Москва), 2011, N. 12, с.28-31.

27. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Субклинические инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С среди лиц из разных групп с высоким риском парентерального инфицирования этими вирусами. // Вестник службы крови России, 2011, N.4, с.34-36.

28. Мамедов М.К., Рагимов А.А., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э. Распространение и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди больных гемобластозами, находившимися в онкогематологических клиниках Азербайджана. // Сибирский онкологический журнал (Томск), 2011, N.6, с.66-69.

29. Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Мамедов М.К. Эпидемиологические и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у потребителей инъекционных наркотиков, жителей Азербайджанской Республики. // Вопросы наркологии (Москва), 2011, N.5, с.39-45.

30. Михайлов М.И., Дадашева А.Э., Таги-заде Р.К., Мамедов М.К. Показатели врожденного иммунитета у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии, 2011, N.18, с.13-17.

31. 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.

32. Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Мамедов М.К. Лица из групп высокого риска, парентерально инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый контингент пациентов. // В мире вирусных гепатитов (Москва), 2011, N.2-3, с.9-13.

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

34. 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.

35. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Возможности применения задаксина для совершенствования противовирусного лечения больных хроническим гепатитом С. // Международный медицинский журнал (Харьков), 2011, N.3, с.109-113.

36. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Прогресс в медицине, как фактор, невольно способствовавший глобальному распространения вирусов гепатитов В и С. // Медицинские новости (Минск), 2011, N.9, с.45-49.

37. Дадашева А.Э., Сафарова СМ., Мамедов М.К. Влияние тимозина-альфа1 на активность аденозиндезаминазы в иммуноцитах и цитотоксическую активность эффекторных иммуноцитов у больных хроническим гепатитом С. // Фармация Казахстана (Алматы), 2011, N.3, с.45-47.

38. Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Сафарова СМ. Задаксин как третий компонент комбинированной противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С. // Медицина (Алматы), 2011, N.4, с.8-10.

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

40. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе и инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый клинический контингент больных вирусными гепатитами. // Астана медициналык журналы, 2011, N.5, с.48-52.

41. Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Гулиева А.А., Мамедов М.К. Изменение показателей врожденного иммунитета у лиц с субклинической ВИЧ-инфекцией, инфицированных вирусами гепатитов В и С. // Журнал теоретической и клинической медицины (Ташкент), 2011, N.6, с.101-104.

42. Дадашева А.Э. Особенности преморбидного статуса лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Биомедицина (Баку), 2011, N.1, с.3-11.

43. Дадашева А.Э. Эпидемиологические, вирусологические и патогенетические характеристики инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Биомедицина (Баку), 2011, N.2, с. 11-19.

44. Дадашева А.Э. Патогенетическая характеристика инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2011, N.2, с.20-25.

45. Дадашева А.Э. Особенности распространения инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С и патогенетические варианты их течения у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2011, N.3, с.28-33.

46. Дадашева А.Э. Стратегия и тактика мероприятий по ограничению эпидемиологической опасности групп с высоким риском парентерального инфицирования в Азербайджане. // Современные достижения азербайджанской медицины. 2011, N.4, с. 12-16.

47. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Лица из групп с высоким риском, парентерально инфицированные вирусами гепатита В и гепатита С, как иммунокомпрометированные пациенты с гепатоцеллюлярной дисфункцией. // Азерб. мед. Ж., 2011, N.2, с.126-130.

48. Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Михайлов М.И. Патогенетическая характеристика инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2011, N.2, с.20-25.

49. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Оценка потенциальной эпидемиологической опасности различных групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Биомедицина (Баку), 2011, N.4, с.3-11.

50. Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э., Алифаттахзаде С.А. Показатели иммунного статуса у больных бета-талассемией, инфицированных и

неинфицированных вирусом гепатита С. // Биомедицина (Баку), 2011, N.3, с.21-23.

51. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Таги-заде Р.К., Алифаттахзаде С.А. Патогенетическая структура преморбидного состояния больных талассемией, инфицированных вирусами гепатитов В и С. // Биомедицина (Баку), 2011, N.2, с.24-27.

52. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов Г.М., Сафарова С.М. Плейотропность биологической активности тимозина-альфа1 как основа терапевтической эффективности задаксина при онкологических и инфекционных заболеваниях. // Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2011. N.1, с.34-37.

53. Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Гаджиев А.Б., Таги-заде Р.К., Мамедов М.К. Лабораторные признаки субклинической гепатоцеллюлярной дисфункции у лиц из групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2011, N.1, с.53-57.

54. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Таги-заде Р.К., Ахундова И.М. Вирусологические характеристики инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2011, N.2, с.16-20.

55. Гаджиев А.Б., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Рагимов А.А. Больные гемабластозами, как группа с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2011, N.2, с.57-60.

56. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Иммунокомпрометация лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С: причины и патогенетическое значение. // Журнал инфектологии (Санкт-Петербург), 2012, N.1, с. 19-22.

57. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Патогенетическая характеристика гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика (Москва), 2012, N.1, с.55-58.

58. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Таги-заде Р.К., Михайлов М.И. Серологические маркеры инфекций, вызванных

вирусами гепатитов В и С у жителей Азербайджане из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика (Москва), 2012, N.2, с.58-61.

59. Мамедов М.К., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э., Алифаттахзаде С.А. Эпидемиологическая характеристика и патогенетические особенности инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных талассемией. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика (Москва), 2012, N.3, с.41-44.

60. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Вирусологические характеристики субклинических инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у живущих в Азербайджане лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика (Москва), 2012, N.4, с.49-52.

61. Кадырова А.А., Хасиев Ш.Р., Дадашева А.Э., Эйвазов Т.А. ВИЧ-инфекция в Азербайджане // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии (Санкт-Петербург), 2012, N.1, с. 101-103.

62. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Эпидемиологическая характеристика и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных лиц, живущих в Азербайджане // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии (Санкт-Петербург), 2012, т.4, N.2, с.116-119.

63. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Характеристика преморбидных состояний, выявляемых у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Лечебное дело (Москва), 2012, N.3, с.60-63.

64. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Общая и эпидемиологическая характеристика инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования этими вирусами. // Медицинские новости (Минск), 2012, N.11, с.13-16.

65. Мамедов М.К., Сафарова С.М., Дадашева А.Э. Применение тимозина-альфа1 в комбинированной этиотропной терапии заболеваний, обусловленных бактериальными инфекциями. // Клиническая и лабораторная медицина (Украина), 2012, N.4, с.156-160.

66. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Генетический состав популяций вирусов гепатита В и С, циркулирующих среди здоровых жителей Азербайджана и лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования в Азербайджане. // Georgian medical news, 2012, N.10, с.46-49.

67. Мамедов М.К., Сафарова С.М., Дадашева А.Э. Влияние тимозина-альфа1 на репродукцию вируса простого герпеса в клеточной системе и на течение острой экспериментальной инфекции у мышей. // Georgian medical news, 2012, №.10, с.71-75.

68. Дадашева А.Э. Инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С у иммунокомпрометированных лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Биомедицина (Баку), 2012, N.1, с.14-21.

69. Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные инфекции: общая эпидемиологическая характеристика и дефиниция. // Биомедицина (Баку), 2012, N.3, с.3-11.

70. 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.

71. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Эпидемиологические и вирусологические характеристики инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у лиц из разных групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Азерб. мед. Ж., 2012, N.3, с.124-129.

72. Мамедов М.К., 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.3-13.

73. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Характеристика механизма инфицирования, лежащего в основе искусственных путей распространения трансфузионных вирусных инфекций. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2012, N.3, с.3-7.

74. 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, 2012, N.1, с.119-123.

75. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Исмаилов Х.И. Эпидемиологические и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у находящихся на гемодиализе больных почечной недостаточностью, жителей Азербайджана. // Нефрология и диализ (Москва), 2013, N.2, с.144-147.

76. Алифаттахзаде С.А., Тагизаде Р.К., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С у больных талассемией: эпидемиологическая, вирусологическая и патогенетическая характеристики. // Врач-аспирант (Воронеж), 2013, N.3.2 (58), с.269-275.

77. Михайлов М.И., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Сравнительная оценка распространенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди лиц из разных групп с высоким риском инфицирования. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (Москва), 2013, N.4, с.44-48.

78. Михайлов М.И., Дадашева А.Э., Алифаттахзаде С.А., Тагизаде Р.К., Мамедов М.К. Эпидемиологическая и вирусологическая характеристика инфекции, вызванной вирусом гепатита С у лиц с бета-талассемией // Гематология и трансфузиология (Москва), 2013, N.3, с.42-44.

79. Михайлов М.И., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Характеристика инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия "Медицина" (Москва), 2013, N.1, с.46-51.

80. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Сравнительная характеристика контактного и гемоконтактного (парентерального) механизмов заражения вирусами гепатитов В и С. // Биомедицина (Баку), 2013, N.1, с.3-7.

81. Михайлов М.И., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Патогенетические особенности инфекции, вызванной вирусом

гепатита С, у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования этими вирусами. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (Москва), 2014, N.2, с.90-93.

82. Дадашева А.Э. Инфекции, вызываемые вирусами гепатитов В и С, среди лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования: эпидемиологическая и вирусологическая характеристика и патогенетические особенности. // В мире вирусных гепатитов, 2014, N.1. с.30-37.

83. Михайлов М.И., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Вирусологические показатели повышенной эпидемиологической опасности лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусом гепатита С. // Вопросы вирусологии (Москва), 2015, N.2, с.38-40.

Тезисы докладов

84. Дадашева А.Э., Мамедов М.К. О значении "медицинских" групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С в поддержании циркуляции этих вирусов в общей популяции. / Мат-лы научно-практ. конференции Азерб. мед. унив-та, посвященной 85-ти летию профессора А.С.Самедова. Баку, 2006, с.27-29.

85. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедли Ф.М., Мамедов М.К. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных жителей Азербайджана. / Вирусные гепатиты - эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Мат-лы 7-й российск. научно-практ. конференции. М., 2007, с.35-36.

86. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Ахмедбейли Х.Ф. Опыт применения задаксина в лечении больных хроническим гепатитом С, имевших противопоказания к компонентам комбинированной противовирусной терапии. / В кн.: Вирусные гепатиты - эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Мат-лы 7-й российск. научно-практ. конференции. М., 2007, с.217-218.

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

88. Mamedov M., Dadasheva A., Kadyrova A. Thymosin-alpha1 instead of alpha-interferon in combined therapy of chronic hepatitis C patients. - *Hepatology International* (Kyoto), 2007, N.1, 155.

89. Mamedov M., Dadasheva A., Kerimov A., Tagizade R. Features of spreading of viral hepatitis B and C in Azerbaijan. / *Proc. of 9-th Baku Int. Congress: Energy, ecology, economy*. Baku, 2007, p.316-318.

90. Дадашева А.Э. О значении комплексного изучения хронических вирусных гепатитов у иммунокомпрометированных лиц. / *Мат-ы 3-го Национального конгресса Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации*. Баку, 2008, с.63-65.

91. Kadyrova A., Dadasheva A., Mamedov M. Spreading of hepatitis B and C among HIV-infected inhabitants of the Azerbaijan Republic./ *Abstr. of 11-th Euroasian congress of surgery and gastroenterology*. Baku, 2008, p.160-161.

92. Mamedov M., Dadasheva A., Kadyrova A., Tagizade R. Transfusionally-transmitted viral infections in Azerbaijan Republic: epidemic situation at the first decade of XXI century / *Science without borders* (Innsbruck), 2009, V.2, p.8-13.

93. Гаджиев А.Б., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Серологические маркеры инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди больных гемобластозами. - В кн.: *Мат-лы 6-го съезда онкологов СНГ*, Душанбе, 2010, с.282-283.

94. Дадашева А.Э. Иммунокомпрометация как особенность представителей групп высокого риска инфицирования вирусами гепатита В и С парентеральным путем. / *Тезисы Республиканской научно-практ. конференции, посвященной 70-ти летию Азербайджанской гос. научной медицинской библиотеки*. Баку, 2010, с. 68-69.

95. Kadyrova A., Dadashova A., Mamedov M. Innate immunity's parameters at person with subclinic HIV-infection and reproductive infection caused with hepatitis C virus. – 6th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention. Rome, 2011, CD-ROM and Electronic Poster Publication, CDB189.

96. Ахундова И.М., Мамедбеков Э.Н., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Сравнительная оценка распространенности субклинических

инфекций, вызванных вирусами гепатита В и С среди лиц из разных групп с высоким риском парентерального инфицирования этими вирусами. / Сборник тезисов 5-й международной научно-практической конференции по туберкулезу и болезням легких. Баку, 2011, с.85.

97. Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Михайлов М.И. Распространенность субклинических инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования, жителей Азербайджана. / Мат-лы 10-го Всероссийского съезда эпидемиологов. Инфекция и иммунитет. Москва, 2012, т.2, N.1-2, с.438-439.

98. Дадашева А.Э. Важнейшие характеристики инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди живущих в Азербайджане лиц из разных групп с высоким риском парентерального инфицирования. / Мат-лы научно-практич. конференции, посвященной 70-летию победы Баку, 2015, с.36-38.

99. Ismaylov H., Mamedov M., Dadasheva A. Epidemiological and pathogenetical characteristics of infections caused with hepatitis B and C viruses among undergone hemodialysis chronic renal failure patients in Baku. / Experimental & clinical transplantation. Astana, 2015, v.13S, p.66.

Мамедов М.К., Миришли Н.М., Эйвазов Т.Г., Дадашева А.Э., Пашабейли С.Э., Ахмедбейли Х.Ф. Применение задаксина в этиотропной терапии больных хроническими трансфузионными вирусными гепатитами. - Методические рекомендации, Баку, 2007, 17 с.

A.E.DADAŞOVA

YÜKSƏK YOLUXMA RISKLI QRUPLARA DAXIL OLAN IMMUNKOMPROMETASIYA OLUNMUŞ ŞƏXSLƏRDƏ HEPATIT B VƏ C VIRUSLARI İLƏ TÖRƏDİLƏN İNFEKSIYALAR XÜLASƏSİ

Tədqiqatın məqsədi – yüksək parenteral yoluxma riskli qruplara (YPYRQ) daxil olan şəxslərdə hepatit B və hepatit C virusları ilə törədilən infeksiyaların yayılma genişliyini və bu qrupların epidemioloji təhlükəlilik dərəcəsini qiymətləndirmək, qeyd olunan şəxslərdə virus infeksiyalarının inkişafının xüsusiyyətlərini aydınlaşdırmaq, həmçinin bu qruplardan olan şəxslərdə xroniki C hepatitinin virusəleyhinə terapiyasının təkmilləşdirilməsi imkanlarını öyrənmək olmuşdur.

Adekvat laborator metodlar vasitəsilə aşağıdakı şəxslərin qanı müayinə olunmuşdur: İİV-ə yoluxmuş şəxslər, ağciyər vərəmli xəstələr, hemoblastozlu xəstələr, proqram hemodializ yolu ilə terapiya qəbul edən xroniki böyrək çatışmazlığından əziyyət çəkən xəstələr, inyeksion narkotik istifadəçiləri. Kontrol qrupa bir dəfə donor kimi qan vermiş 18-60 yaşlı şərti sağlam hesab olunan Azərbaycan sakinləri daxil olmuşdur.

Alınmış nəticələrə əsasən, müxtəlif YPYRQ yoluxma markerlərinin aşkar edilməsinin müxtəlif tezliyi və müvafiq olaraq epidemioloji təhlükəliliyin müvafiq dərəcəsi ilə xarakterizə olunmuşlar. Müxtəlif YPYRQ-dan olan şəxslər arasında inaparent variantda hər iki virus infeksiyalarının gedişinin orta tezliyi müxtəlif olmuşdur.

YPYRQ-ra aid olan əksər yoluxmamış şəxslərdə həm orta dərəcəli immunokomprometasiyanın, həm də qaraciyərin subklinik disfunksiyasının laborator əlamətləri aşkar edilmişdir.

YPYRQ-ra daxil olan şəxslərdən standart müalicə proqramı komponentlərinə qarşı əks göstərişləri olan xroniki C hepatitli xəstələrinin müalicəsində, interferon və ya ribavirin preparatlarının əvəzinə timozin-alfa1 əsasında hazırlanmış preparat istifadə edilə bilər.

Bu faktlar belə qərara gəlməyə imkan verir ki, YPYRQ-nin 2 tipinin fərqləndirilməsi nəinki təkə epidemioloji baxımdan, həm də patogenetik və kliniki-terapevtik nöqteyi-nəzərdən sübut olunmuşdur.

A.E.DADASHEVA

**THE INFECTIONS CAUSED BY HEPATITIS B AND C VIRUSES
AT IMMUNOCOMPROMISED PERSONS FROM GROUPS WITH
HIGH RISK OF CONTAMINATION
SUMMARY**

The aim of the investigation was to estimate spreading of infections caused by hepatitis B and hepatitis C viruses among persons from different groups with high risk of parenteral contamination (GHRPC) and degree of epidemiological hazard of these groups, to find out features of virus infections development at the specified persons, and also to study possibilities of chronic hepatitis C (CHC) antiviral therapy improvement at persons from these groups.

By means of adequate laboratory methods blood samples were investigated: HIV-infected persons, persons with lung tuberculosis, patients with hemoblastoses, patients with chronic renal failure undergoing program hemodialysis therapy and injecting drug users. The control group included conditionally healthy adult inhabitants of Azerbaijan at age of 18-60 years, once handed over blood as donors.

Judging by the received results, different GHRPC were characterized by various frequencies of infections markers' detection, and respectively various degree of epidemiological hazard. Average frequency of both virus infections course in inapparent variant among persons from different GHRPC was various.

At majority of noninfected persons from GHRPC laboratory signs of moderate immunocompromisation and also subclinical liver dysfunction found.

Treatment of CHC patients from GHRPC having contraindications to standard treatment program components can be done with preparation on timozina-alfa1 basis, which can be applied instead of interferon or ribavirin preparations.

These facts allowed to believe that allocation of 2 types GHRPC is justified not only from epidemiological, but also from pathogenetical and clinical-therapeutical points of view.

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 474 Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ
AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ**

Əlyazması hüququnda

AYBƏNİZ ELMAR QIZI DADAŞOVA

**“YÜKSƏK YOLUXMA RİSKLİ QRUPLARA DAXİL OLAN
İMMUNKOMPROMETASIYA OLUNMUŞ ŞƏXSLƏRDƏ HEPATİT
B VƏ C VIRUSLARI İLƏ TÖRƏDİLƏN İNFEKSIYALAR”**

3202.01 - epidemiologiya
2420.02 - virusologiya

Tibb üzrə elmlər doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim olunmuş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2015