

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

# **ДОСТИЖЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ, КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ**

Материалы 70-ой научной сессии сотрудников университета

28-29 января 2015 года

УДК 616+615.1+378  
ББК 5Я431+52.82я431  
Д 70

**Редактор:**

Профессор, доктор медицинских наук В.П. Дейкало

**Заместитель редактора:**

доцент, кандидат медицинских наук С.А. Сушков

**Редакционный совет:**

Профессор В.Я. Бекиш, профессор Г.Н. Бузук, профессор С.Н. Занько,  
профессор В.И. Козловский, профессор Н.Ю. Коневалова,  
д.п.н. З.С. Кунцевич, д.м.н. Л.М. Немцов, профессор В.П. Подпалов,  
профессор М.Г. Сачек, профессор В.М. Семенов,  
доцент Ю.В. Алексеенко, доцент С.А. Кабанова,  
доцент Л.Е. Криштопов, доцент С.П. Кулик,  
доцент Т.Л. Оленская, профессор А.Н. Щапакова, д.м.н. А.В. Фомин.

ISBN 978-985-466-695-2

Представленные в рецензируемом сборнике материалы посвящены проблемам биологии, медицины, фармации, организации здравоохранения, а также вопросам социально-гуманитарных наук, физической культуры и высшей школы. Включены статьи ведущих и молодых ученых ВГМУ и специалистов практического здравоохранения.

УДК 616+615.1+378  
ББК 5Я431+52.82я431

ISBN 978-985-466-695-2

© УО “Витебский государственный  
медицинский университет”, 2015

артерии и низким интеллектом. Синдром наследуется аутосомно-доминантно и является вариантом нейрофиброматоза, так как определены мутации в гене NF1.

Лечение КФКС симптоматическое и направлено на коррекцию патологии внутренних органов, прежде всего сердечно-сосудистой системы. Описан случай смерти ребенка с тяжелой нейропатией и сердечной недостаточностью [2]. Профилактика синдрома не разработана. При планировании семьи, у одного из членов которой наблюдается заболевание, необходима консультация генетика.

**Выводы.** Мы наблюдали очень редкий случай генетического заболевания – кардиофациокожный синдром. Недостаточное обследование объясняется крайней редкостью патологии и отсутствием соответствующего опыта, однако мы надеемся, что описанный нами случай поможет дерматологам и врачам других специальностей в их практической

деятельности.

#### Литература

1. Cutaneous Manifestations in Costello and Cardiofaciocutaneous Syndrome: Report of 18 Cases and Literature Review / F. Morice-Picard [et al.] // *Ped. Dermatology*. – 2013. – Vol. 30, N 6. – P. 665–73.
2. Cardiofaciocutaneous syndrome (CFC) with congenital peripheral neuropathy and nonorganic malnutrition: An autopsy study / E. A. Mancini [et al.] // *Am. J. Med. Genetics Part A*. – 2005. – Vol. 137A, N 1. – P. 1–8.
3. Cardiofaciocutaneous syndrome / R.W. Thergaonkar [et al.] // *Medical Journal Armed Forces India*. – 2013. – Vol. 69, N 2. – P. 175–77.
4. The cardio-facio-cutaneous syndrome: a manifestation of the Noonan syndrome? / K.A. Ward [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 1994. – Vol. 131, N 2. – P. 270–74.

## ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА: РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ПРОТИВОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ

*Акулич Н.Ф., Семенов В.М.*

*УО «Витебский государственный медицинский университет»*

**Актуальность.** Актуальность герпетической инфекции на сегодняшний день определяется не только повсеместным распространением вируса простого герпеса и его пожизненной персистенцией в организме человека, но и неуклонным ростом числа иммунокомпрометированных лиц, в наибольшей мере вызванным распространением ВИЧ-инфекции и успехами современной трансплантологии, которые приводят к увеличению количества пациентов, получающих цитостатики и иммунодепрессанты.

**Материал и методы.** Противовирусная терапия по своей эффективности изначально уступает антибактериальной. В основном это связано с трудностями в разработке специфических препаратов из-за крайне тесной интеграции вирусного генома и генома хозяина. До настоящего времени лишь крайне ограниченное число вирусных инфекций в той или иной степени поддается эффективной этиотропной терапии: герпетическая инфекция одна из них. Если этиологические, эпидемиологические и патофизиологические аспекты герпеса были в значительной мере исследованы уже в 60-70-е годы XX века, то настоящий прорыв в лечении этих инфекций произошел только в 80-х, когда был создан и внедрен в практику британской фирмой "Wellcome Foundation LTD" первый противовирусный препарат "Ацикловир", синтетический ациклический аналог гуанозина. Гуанозин — один из самых частых концевых и внутренних нуклеозидов ДНК герпес-вирусов, который составляет 16% всех повторов в цепях ДНК герпеса, что обусловило очень высокую терапевтическую активность ацикловира. Выдающееся значение препарата для теории и практики противовирусной терапии было оценено в 1986 г. Нобелевской премией по медицине. Но и сейчас, несмотря на существенный про-

гресс фармакотерапии, лечение рецидивирующего герпеса представляет, значительные методические и практические трудности. [1] Это связано с ростом ацикловир-резистентных штаммов вируса герпеса. Процесс этот наиболее выражен у пациентов с иммунодефицитами, потому что для противовирусных препаратов типичным является формирование резистентности в процессе длительной терапии. В то же время, устойчивыми могут быть и дикие штаммы вируса [2]. Основным механизмом устойчивости является формирование и селекция мутаций в генах, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме препарата. [3] В основе изменения наследственных свойств вируса лежат два различных процесса - мутация и селекция; для каждого из них важную роль играет внешняя среда как индуктор мутаций и как селективный фактор. Принимая во внимание тот факт, что спонтанные мутации вирусов позвоночных животных возникают с частотой  $10^{-5}$ - $10^{-6}$ , появление природных мутантов достаточно редкое явление, и первоочередная роль в формировании резистентных штаммов принадлежит процессам селекции. Штамм считают устойчивым, если ацикловир не действует на него *in vitro* в концентрациях выше 2-3 мкг/мл [2].

Внутри инфицированной вирусом клетки ацикловир подвергается фосфорилированию под действием вирусной тимидинкиназы и клеточных фосфорилаз. Ацикловира трифосфат включается в растущие молекулы ДНК и блокирует их синтез, кроме этого, он является конкурентным ингибитором вирусной ДНК-полимеразы. Устойчивость к ацикловиру формируется в результате мутаций в гене вирусной тимидинкиназы UL49, который отвечает за сохранение субстратной специфичности фермента [5]. Это наблюдается в более чем в 90% случаев устойчивости к ацикловиру [4]. Известны

два типа мутаций: приводящие к дефициту тимидинкиназы и приводящие к снижению сродства фермента к ацикловиру. Реже устойчивость опосредуют мутации генов, кодирующих структуру ДНК-полимеразы, что делает её невосприимчивой к эффектам ингибиторов фермента. Мутации в вирусной ДНК-полимеразе приводят лишь к умеренному снижению чувствительности вирусов герпеса к ацикловиру, клиническое значение такого снижения чувствительности окончательно не установлено. Штаммы вирусов герпеса, дефицитные по тимидинкиназе, проявляют значительно сниженную вирулентность и вызывают инфекции в основном у людей с иммунодефицитом, что представляет собой серьезную проблему, так как способны вызывать диссеминированные процессы, поражения ЦНС, а также генерализованные формы инфекции, сопровождающиеся высокой летальностью.

Устойчивость к ацикловиру обнаруживается в 2,5-10% случаев по данным разных сообщений. Исследования, оценившие ацикловир-резистентность за 10-летний период с 2002 по 2011 год ретроспективно у 1425 пациентов дали неутешительные результаты. У иммунокомпетентных пациентов частота выявления устойчивых штаммов не превышала 0,5%, тогда как у иммунокомпрометированных отмечался значительный ее рост от 3,8% в 2002-2006 годах до 15,7% между 2007 и 2011 гг. Этот резкий скачок резистентности в большей степени был представлен у пациентов с трансплантацией аллогенных стволовых гематопоэтических клеток, у которых резистентность выросла от 14,3% между 2002 и 2006 годами до 46,5% между 2007 и 2011 годами ( $p=0.005$ ). В ассоциации с другими иммунодефицитами нарастания устойчивости не наблюдалось [6].

Кроме ацикловира в клинической практике используют валацикловир, а также фамцикловир и ганцикловир. Механизмы резистентности у них та-

кие же, как и у ацикловира. Устойчивость к ацикловиру вируса varicella-zoster также возникает вследствие мутаций вирусной тимидинкиназы и, реже, вирусной ДНК-полимеразы [2].

**Выводы.** На сегодняшний день применение Ацикловира в лечении герпетической инфекции сохраняет свою актуальность. Но, рост числа устойчивых к Ацикловиру штаммов вируса указывает на необходимость разработки и внедрения новых противовирусных средств для лечения иммунокомпрометированных пациентов и иммунокорректирующих препаратов, для лиц с сохраненным иммунитетом.

### Литература

1. Фамцикловир преодолевает лекарственную устойчивость вируса герпеса к ацикловиру / Ф.И. Ершов [и др.] // Инфекции и антимикробная терапия. – 2004. – № 2. – С. 69–71.
2. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману : в 3 т. / под ред. А. Г. Гилмана. – М. : Практика, 2006. – Т. 3. – 480 с.
3. Коровина, А. Н. Поиск ингибиторов репликации вируса герпеса: 30 лет после ацикловира / А. Н. Коровина, М. К. Куханова, С. Н. Кочетков // Биотехнология. – 2013. – Т. 6, № 4. – С.78-85.
4. Изоляция из клинического материала штаммов вируса герпеса простого, обладающих резистентностью к ацикловиру / Н.Д. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 1999. – № 6. – С. 247–49.
5. Черевко, Н.А. Иммунологические механизмы реактивации герпетической инфекции и ее связь с аллергопатологией : дис. ... д-ра. мед. наук : 14.03.03; 14.03.09 / Н.А. Черевко. – Томск, 2012. – 195 л.
6. Frobert E. Resistance of herpes simplex viruses to acyclovir: An update from a ten-year survey in France. / E. Frobert, Burrel S, Ducastelle-Lepretre S. [et al.] // Antiviral Res. – 2014. – Vol. 111. – P. 36–41.

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ИНФАНТИЛЬНЫХ ГЕМАНГИОМ

*Воронецкая А. А., Аль Халаф Оссама*

*УО «Витебский государственный медицинский университет»*

**Актуальность.** Гемангиомы – самые распространенные опухоли детского возраста. Они встречаются примерно у 1.1 - 2.6% всех зрелых новорожденных. В первый год жизни их распространенность составляет 10 – 12% [1]. Эти опухоли наиболее часто возникают у девочек (соотношение 2- 3:1) и недоношенных новорожденных, особенно с массой тела менее 1500 грамм. К другим факторам риска относятся принадлежность к европеоидной расе и рождение при многоплодной беременности [2]. В 85–90% случаев ИГ подвергается спонтанной регрессии до наступления школьного возраста [1–3]. Однако в 10–15% случаев инфантильные гемангиомы требуют вмешательства в пролиферативной фазе, учитывая жизнеугрожающую локализацию (дыхательные пути), местные осложнения (язвление и кровотечение), грубый косметический дефект, психологически травмирующий роди-

телей, а позднее и ребенка [3].

Решение о начале терапии основывается на многих факторах, включая размер и локализацию, вовлечение психоэмоциональной сферы, безопасность и эффективность проводимого лечения. Большинство гемангиом не требуют лечения, необходимо лишь тщательное наблюдение за динамикой их развития с частыми контрольными обследованиями в фазе роста [2].

Если принято решение о необходимости проведения лечения важно критически оценить эффективность метода и его побочные эффекты. Системные кортикостероиды являются препаратами первого выбора для лечения деформирующих, опасных и жизнеугрожающих инфантильных гемангиом. Глюкокортикостероиды (ГКС) особенно эффективны при незрелых инфантильных гемангиомах, причем в фазе именно ранней, а не поздней