



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№7/2016

Журнал награжден
Почетной Грамотой
Верховного
Совета БССР (1974 г.)



Победитель VIII
Национального
конкурса
«Золотая Литера»
в номинации
«Лучшее
специализированное,
отраслевое издание»
(2012 г.)

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов диссертационных исследований
по медицинским и биологическим наукам

Журнал включен в систему Российского научного цитирования

Редакционная коллегия:

БЕЛЕЦКИЙ А. В.	МАЛИНОВСКИЙ Н. Н. (Россия)
БЮХЛЕР М. В. (Германия)	МАНАК Н. А.
ВЕКСНЕР С. (США)	МИХАЙЛОВ М. И. (Россия)
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.	МОХОРТ Т. В.
ВОРОБЕЙ А. В.	НАСОНОВ Е. Л. (Россия)
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.	ПОКРОВСКИЙ В. И. (Россия)
ДЕДОВ И. И. (Россия)	ПФАЙФЕР Й. (Австрия)
ЖАРКО В. И.	СЛОБОЖАНИНА Е. И.
ЖЕРНОСЕК В. Ф.	СМЫЧЕК В. Б.
ЗАТЕВАХИН И. И. (Россия)	СОРОКА Н. Ф.
КАРПОВ И. А.	ТЕРНОВ В. И.
КЕВРА М. К.	ТИТОВ Л. П.
КОВАЛЕНКО В. Н. (Украина)	ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.
КРАСНЫЙ С. А.	ЧУЧАЛИНА Г. (Россия)
КУБАРКО А. И.	ШОТТ А. В.

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

Зам. гл. редактора
В. С. УЛАЩИК
Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА



Редакционный совет:

БОЯРСКАЯ Н. И. (Минск)	ПИНЕВИЧ Д. Л. (Минск)
ВАСИЛЬКОВ Н. А. (Гомель)	СИКОРСКИЙ А. В. (Минск)
ГЕРАСИМЕНКО М. А. (Минск)	СНЕЖИЦКИЙ В. А. (Гродно)
ДЕРКАЧ Ю. Н. (Витебск)	СТРИЖАК А. А. (Гродно)
ЖИЛИН А. Д. (Могилев)	СУКАЛО А. В. (Минск)
ЖУКОВА Н. П. (Минск)	СУКОНКО О. Г. (Минск)
ЛОСИЦКИЙ И. Г. (Минск)	ЧАСНОЙТЬ Р. А. (Минск)
ЛЫЗИКОВ А. Н. (Гомель)	ШИЛО В. Д. (Минск)
МИХАЙЛОВСКИЙ В. П. (Брест)	ЩАСТНЫЙ А. Т. (Витебск)
НИЧИТАЙЛО М. Е. (Украина, Киев)	ЮРКЕВИЧ И. В. (Минск)

Дорогие коллеги!

С углублением специализации в медицине участковый врач перестал заниматься нетерапевтическими заболеваниями и, по сути, в полной мере не отвечает за здоровье пациента. Узкий специалист, обладая «тоннельным» взглядом, видит лишь «свой» орган (или систему) и также не в состоянии оценить всю информацию о больном. В итоге пациент с ворохом анализов, результатов исследований и консультаций ищет доктора, способного их объединить и в сердцах заявляет: «Специалистов много, а толку мало».

Участковая служба практически исчерпала свой ресурс и показала беспомощность в диспансеризации населения. Цель проводимых реформ в здравоохранении Беларуси — организация участковой сети по принципу общеврачебной практики (семейная медицина) — модели, по которой работает весь мир. Врач общей практики обладает знаниями и навыками по терапии и педиатрии, координирует действия узких специалистов, в перспективе сам оказывает некоторые виды специализированной помощи. Но этого недостаточно.

Недовольство населения, наряду с медицинскими, зачастую обусловлено социальными проблемами, с которыми постоянно сталкивается врач первичного звена. На приеме его осаждают толпы престарелых пациентов — выписать льготный рецепт, что-то выяснить, уточнить и часто — получить консультацию в решении социального вопроса. При обслуживании вызовов на дому врача ожидают еще более престарелые пациенты, находящиеся на постельном и полупостельном режиме, опять-таки требующие решения социальных вопросов.

Количество людей преклонного возраста увеличивается, а старение, как известно, сопровождается драматическими изменениями здоровья — снижается двигательная активность и способность к самообслуживанию, растет число хронических заболеваний и одиноких людей. Обслуживание старого человека на дому — непростая задача. Одна из трудностей связана с тем, что медико-социальную помощь оказывают разные ведомства — министерство здравоохранения и министерство труда и социальной защиты. Врач первичного звена не может рассчитывать на помощника по социальным вопросам, так как многочисленная армия этих специалистов трудится на благо его пациентов, но в другом ведомстве. А должна работать непосредственно с ним, как у его коллеги — врача общей практики за рубежом. Тогда социальные проблемы, которые связаны со здоровьем пациента и нередко доминируют в его жизни, будут решаться комплексно.

Жизнь заставляет общество идти по пути, оправдавшему себя во многих странах — первичное звено здравоохранения должно социализироваться. Врачу общей практики необходимы два помощника. Один из них (медсестра) осуществляет доврачебный прием, связь с лечебно-диагностическими, экспертными и реабилитационными учреждениями. Социальная помощь в ведении другого помощника, который получает задания непосредственно в кабинете врача, а не из социального ведомства вместе с грудой бумаг после множества согласований. Такое изменение работы первичного звена приведет к сокращению чиновников министерства труда и соцзащиты. На смену многоступенчатым и не всегда слаженным действиям двух министерств придет новая структура — врач общей практики и его помощники. По их направлению будет осуществляться квалифицированная медицинская и социальная помощь (больницы, диспансеры, дома-интернаты, хосписы и др.). Эти специалисты, находящиеся в основе оказания медико-социальной помощи, будут своевременно подавать сигналы о «сбоях» в ее функционировании. При таком подходе врач общей практики наполнит смыслом и будет определять качество медико-социальной помощи вместо существующей громоздкой системы. Тогда и будет реализован принцип «одного окна».

Основа деятельности медика — обеспечение здоровья человека. В преамбуле Устава ВОЗ написано: «Здоровье — это состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни и физических дефектов». Эксперты ВОЗ сформулировали определение исходя из того, что социальная составляющая проблем пациента — сфера деятельности медика, которую нельзя игнорировать. В кабинете врача общей практики пациент должен получить не только медицинскую помощь, но и содействие в решении социальных вопросов. Из этого вытекает задача государства — обеспечить условия для эффективной и творческой работы — главной диагностической и лечебной линии здравоохранения. А пока врач первичного звена будет находиться под прессом постоянно увеличивающейся нагрузки, администрирования и необоснованных жалоб эффективной работы ожидать не следует.

С уважением

Ю. К. Абаев

Оригинальные исследования

Original Investigations

- Владимирская Т. Э., Швед И. А., Юдина О. А.**
Экспрессия биомаркеров внеклеточного матрикса при атеросклеротических повреждениях коронарных артерий 4
- Данилов Д. Е., Литвинчук Д. В., Красько О. В., Левданский О. Д., Соловей Н. В., Карпов И. А., Давыденко О. Г., Даниленко Н. Г., Панкратов В. С., Анисько Л. А., Барьяш Т. М., Солдатенко О. В., Родькин М. С., Троян А. В.** Дополнительные предикторы эффективности лечения хронического вирусного гепатита С 1-го генотипа (достижения непосредственного вирусологического ответа) с помощью препаратов интерферона 10
- Шишко О. Н., Спиридонова О. С.** Применение искусственной нейросети в диагностике сахарного диабета, его осложнений и предиабета 19

Vladimirskaya T. E., Shved I. A., Yudina O. A. Extracellular matrix biomarkers expression in development of coronary arteries atherosclerotic lesions

Danilau D. E., Litvinchuk D. V., Krasko O. V., Levdanskiy O. D., Solovey N. V., Karpov I. A., Davydenko O. G., Danilenko N. G., Pankratov V. S., Anisko L. A., Baryash T. M., Soldatenko O. V., Rodkin M. S., Troyan A. V. Additional predictors of efficacy (end-of-treatment response) of treatment for chronic hepatitis C 1 genotype with INF regimens

Shishko O. N., Spiridonova O. S. Use of artificial neural network for diagnosis of type 2 diabetes, its complications, and prediabetes

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Смычек В. Б., Казак Л. Г., Чапко И. Я., Казакевич Д. С.**
Оценка утраты общей трудоспособности в практике медико-социальной экспертизы 26

Smychek V. B., Kazak L. G., Chapko I. Ya., Kazakevich D. S. Evaluation of general working capacity loss in disability examination

Лекции и обзоры

Lectures and Reviews

- Скадорва В. В.** Патогенез, диагностика и лечение диффузной алопеции 31
- Ярец Ю. И.** Хроническая раневая инфекция: современные представления и диагностические подходы 39
- Василевский И. В., Лавриненко А. В.** Клинико-фармакологическое обоснование применения интерферонов в клинической практике 51

Scadorva V. V. Diffuse alopecia pathogenesis, diagnosis and treatment

Yarets Yu. I. Infection process in chronic wound: review of current concepts and diagnostic approaches

Vasilevsky I. V., Lavrinenko A. V. Clinico-pharmacological rationale for using interferons in clinical practice

Круглый стол

Talking at Round Table

- Рациональная антибактериальная терапия. Актуальные проблемы и задачи 64

Rational antibacterial therapy. Actual problems and tasks

Юбилей

Anniversaries

- Эдуард Антонович Вальчук (к 80-летию со дня рождения) 70
- Игорь Вениаминович Василевский (к 75-летию со дня рождения) 72

Eduard A. Valchuk (to the 80th anniversary)

Igor V. Vasilevsky (to the 75th anniversary)

Срочные публикации

Urgent Publications

- Сосинович С. В., Еремин В. Ф., Гасич Е. Л.**
Рекомбинантные формы ВИЧ, выявленные в Беларуси 74

Sosinovich S. V., Eremin V. F., Gasich E. L.
HIV recombinant forms identified in Belarus



¹Т. Э. ВЛАДИМИРСКАЯ, ¹И. А. ШВЕД, ²О. А. ЮДИНА

ЭКСПРЕССИЯ БИОМАРКЕРОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

²Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь

Цель исследования. Сравнительная оценка экспрессии биомаркеров внеклеточного матрикса при развитии атеросклеротических повреждений коронарных артерий.

Материал и методы. Морфологические исследования проводились на коронарных артериях, взятых от 63 умерших с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом и умерших от несчастных случаев без сердечно-сосудистой патологии (контроль). Для анализа и оценки процессов перестройки внеклеточного матрикса в атеросклеротических артериях использовали количественные показатели экспрессии биомолекулярных маркеров MMP-9, MMP-11, TIMP-1, коллагена IV типа, коллагенов I и III типа, а также их отношение (I/III).

Результаты. Установлено, что в коронарных артериях, пораженных атеросклерозом, синтез коллагена I увеличен, коллагена III снижен по сравнению с артериями без признаков атеросклеротического повреждения. По мере развития атеросклеротических поражений увеличилось содержание коллагена I типа ($p < 0,05$). При прогрессировании атеросклеротических повреждений наблюдалась тенденция к снижению экспрессии коллагена IV типа, обладающего тромбогенным потенциалом. В артериях, не пораженных атеросклерозом, повышение экспрессии MMP-9 сопровождалось увеличением синтеза коллагена III типа, при атеросклерозе — коллагена I типа. При прогрессировании атеросклероза снижалась экспрессия металлопротеиназы-11 и тканевого ингибитора протеиназ-1.

Ключевые слова: атеросклероз, коллаген, металлопротеиназа, тканевой ингибитор металлопротеиназ.

EXTRACELLULAR MATRIX BIOMARKERS EXPRESSION IN DEVELOPMENT OF CORONARY ARTERIES ATHEROSCLEROTIC LESIONS

Objective. Comparative evaluation of the extracellular matrix biomarkers expression in development of the coronary arteries atherosclerotic lesions.

Materials and methods. Morphological studies were performed on the coronary arteries taken from 63 deceased with coronary artery disease and atherosclerosis and died from accidents without cardiovascular disease (controls). Quantitative indicators of the biomolecular markers expression such as MMP-9, MMP-11, TIMP-1, collagens type IV, I and III and the collagens I/III ratio were used for the analysis and evaluation of the extracellular matrix reorganization process in the atherosclerotic arteries.

Results. It is found that the collagen I synthesis is increased and the collagen III synthesis is reduced in the coronary arteries affected by atherosclerosis compared to the arteries lacking signs of atherosclerotic lesions. With the atherosclerotic lesions development, the collagen type I amount increases ($P < 0.05$). With the atherosclerotic lesions progression, a tendency to the collagen type IV demonstrating the athrombogenic potential is shown to reduce. A higher MMP-9 expression is accompanied by a higher collagen type III synthesis in the arteries not affected by atherosclerosis and a higher collagen type I expression in the atherosclerotic arteries. With the atherosclerosis progression, the metalloproteinase-11 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 expressions are shown to reduce.

Key words: atherosclerosis, collagen, metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinases.

HEALTHCARE. 2016; 7: 4—9.

EXTRACELLULAR MATRIX BIOMARKERS EXPRESSION IN DEVELOPMENT OF CORONARY ARTERIES ATHEROSCLEROTIC LESIONS

T. E. Vladimirskaia, I. A. Shved, O. A. Yudina

Атеросклероз представляет собой комплексный патологический процесс, сопровождающийся отложением липидов в стенке сосуда, его фиброзированием и склерозированием. Склерозирование напрямую связано с нарушениями в работе системы коллагенообразования и воспа-

лением. Эволюция атеросклеротической бляшки проходит этапы от стабильности до разрыва. Считают, что нестабильные бляшки имеют большое, богатое липидами атероматозное ядро и тонкий с небольшим количеством коллагена и гладкомышечных клеток фиброзный покров, ин-

фильтрированный воспалительными клетками [1, 2]. В случаях, когда поступление липидов преобладает над выведением, бляшка увеличивается в размерах, покрышка истончается. На этой стадии развития бляшка становится легко ранимой, склонной к разрывам. Макрофаги способны разрушать внеклеточный матрикс за счет фагоцитоза и секреции протеолитических ферментов, таких как активаторы плазминогена, металлопротеиназы, действие которых ослабляет фиброзную покрышку бляшки и способствует ее разрыву [3]. Ремоделирование сосудов происходит при изменении соотношения скорости синтеза компонентов соединительной ткани и скорости ее деградации, развитии межклеточного фиброза, увеличивающего жесткость сосудистой стенки и снижающего ее податливость [4, 5]. При атеросклерозе ремоделирование проявляется в виде утолщения интимы артерий и изменении состава внеклеточного матрикса, что ведет к уменьшению вазодилаторного резерва и эластичности артерий, создает локальные препятствия кровотоку. Коллагеновый белок составляет основу матрикса сосудистой стенки, 95% от всего коллагена в организме человека составляют коллагены I, II и III типов, которые образуют очень прочные фибриллы [6—9]. Повышенное содержание высокопрочного коллагена I типа в артериях приводит к усилению жесткости сосудистой стенки, коллаген III способствует растяжимости сосудистой стенки, однако повышенная его экспрессия может привести к ее разрыву [10, 11]. В артериях, не пораженных атеросклерозом, соотношение коллагенов I и III типа близко к единице, при этом достигается оптимальная прочность и растяжимость артериальной стенки. При атеросклерозе коллагены I, II, III и IV типов синтезируются гладкомышечными клетками (ГМК) синтетического фенотипа, мигрирующими в артериальную интиму. Коллагены I и III распространены в интиме артерий и фиброзной капсуле и краевых отделах бляшки.

В этой связи выявление и исследование факторов, определяющих структурную перестройку матрицы ремоделирования артерий при атеросклерозе, имеют большое значение в плане прогнозирования осложнений и поиска новых целей для терапевтического вмешательства.

Цель исследования — сравнительная оценка экспрессии биомаркеров внеклеточного мат-

рикса при развитии атеросклеротических повреждений коронарных артерий.

Материал и методы

Морфологические исследования проводили на коронарных артериях, взятых от 63 умерших с ишемической болезнью сердца (ИБС) и атеросклерозом. В качестве контроля брали коронарные артерии лиц ($n=10$) без кардиоваскулярной патологии, умерших от несчастных случаев. Кусочки иссеченных сосудов подвергали стандартной гистотехнической обработке и заливали в парафин. Изучение препаратов и изготовление микрофотографий проводили с помощью световых микроскопов «Axio Imager» («Zeiss», Германия) и «DMLS» («Leica», Германия). Для анализа и оценки процессов перестройки внеклеточного матрикса в атеросклеротических артериях использовали количественные показатели экспрессии биомолекулярных маркеров MMP-9, MMP-11, TIMP-1, коллагена IV типа, коллагенов I и III типа, а также их отношение (I/III). Количественную оценку экспрессии биомолекулярных маркеров выполняли путем анализа цифрового изображения, полученного с помощью микроскопа «Leica DMLS» с программным обеспечением (Германия) и цифровой камерой «JVC» (при увеличении в 200 раз и минимальном количестве полей зрения 200), с использованием алгоритма «positive pixel count» и программы для морфометрии «Aperio Image Scope». В дальнейшем индекс экспрессии (ИЭ) биомолекулярных маркеров рассчитывали как соотношение числа позитивных пикселей к общему числу пикселей $\times 100$.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Stat Plus 2010». Для определения статистической значимости различий между группами использовали тест Краскела — Уоллиса. Взаимосвязь между изучаемыми признаками оценивали с применением рангового корреляционного анализа Спирмена с вычислением коэффициента корреляции r . Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона — Me [25; 75]. Уровень доверительной вероятности $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимый.

Результаты и обсуждение

Иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание с антителами к коллагену I показало умеренное

и/или сильное окрашивание, в основном очаговое, волокнистого компонента бляшки в участках коронарных артерий с атероматозом (рис. 1). Отмечались очаги окрашивания коллагена I в липидном ядре бляшки, очагово — в толще фиброзной покрышки. Наблюдалось умеренное прокрашивание цитоплазмы ГМК меди и краевых отделов бляшки. В гиперплазированной интиме умеренно или слабо с антителами к коллагену I окрашивались отдельные волокна и подэндотелиальный слой. Умеренное окрашивание с антителами к коллагену I типа демонстрировали ГМК меди, сильное — макрофаги меди, интимы, бляшки.

ИГХ-окрашивание с антителами к коллагену III показало отчетливое коричневое окрашивание, чаще очаговое, неоинтимы коронарных сосудов (рис. 2). Сильное окрашивание с антителами к

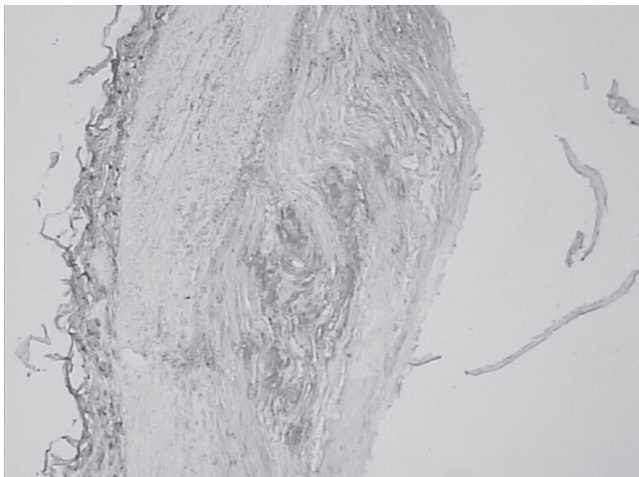


Рис. 1. Экспрессия коллагена I в фиброзной бляшке. Ув. 100

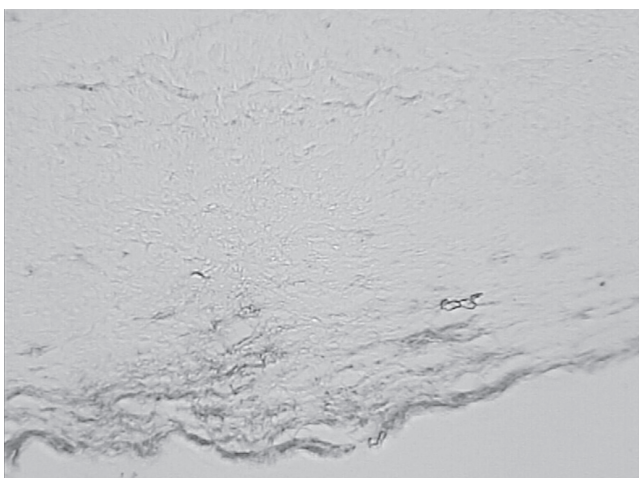


Рис. 2. Экспрессия коллагена III в неоинтиме артерии. Ув. 100

коллагену III отмечалось в эндотелиальной выстилке и в участках внутренней эластической мембраны. В зонах атероматоза коллаген III экспрессировался слабо или умеренно, более сильное окрашивание наблюдалось вблизи эндотелиальной выстилки покрышки бляшки. В зоне атероматоза отмечалось скопление макрофагов, активно экспрессирующих коллаген III. Выраженное окрашивание цитоплазмы демонстрировали ГМК и миофибробласты покрышки бляшки. В участках артерий с атероматозом интенсивнее окрашивалась средняя оболочка артерии.

Экспрессия коллагена IV типа проявлялась сильным и умеренным окрашиванием интимы и умеренным — меди и атероматозных участков коронарных артерий. Диффузно-очагово коллаген IV экспрессировался в неоинтиме и более активно в адвентиции артерий. Более сильное окрашивание наблюдалось в области липидного ядра атероматозной бляшки и в субэндотелиальном слое. В толще фиброзной бесклеточной покрышки коллаген IV практически не экспрессировался. В участках кальциноза отмечалась умеренная его экспрессия в соединительнотканной капсуле очагов петрификации.

Анализ экспрессии коллагена I в коронарных артериях умерших с ИБС показал значительные различия в его содержании на начальных стадиях атеросклеротического повреждения и в сосудах на стадии атероматоза (табл. 1).

В сегментах коронарных артерий без атеросклеротических повреждений экспрессия коллагена I была достоверно ниже, чем в артериях на стадии атероматоза. Экспрессия коллагена I типа была меньше на начальных стадиях атерогенеза, по мере прогрессирования атеросклеротических повреждений артерий его содержание увеличивалось. В контрольных артериях ИЭ коллагена III типа значительно превышал аналогичный показатель при атеросклеротических повреждениях. Отмечалась тенденция к повышению соотношения коллагена I и коллагена III в участках сосудов с атероматозом по сравнению с участками артерий на стадии гиперплазии интимы, тогда как в контроле соотношение коллагена I и коллагена III приближалось к единице (0,9). Количественный анализ экспрессии коллагена IV не выявил достоверных различий в его содержании в коронарных артериях без признаков атеросклеротичес-

Таблица 1

Экспрессия коллагенов I, III и IV типов в коронарных артериях, пораженных атеросклерозом

Показатель ИЭ, %	Контроль 1	Стадия атеросклероза		p
		гиперплазия интимы 2	атероматоз 3	
Коллаген I	15,0 [14,0; 18,0]	17,95 [12,4; 26,7]	28,25 [23,4; 34,9]	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Коллаген III	17,0 [13,0; 24,0]	11,9 [7,6; 17,7]	10,9 [4,03; 20,19]	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Коллаген I / коллаген III	0,9 [0,7; 1,2]	1,7 [0,9; 3,2]	2,6 [1,3; 6,8]	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Коллаген IV	24,0 [19,0; 29,0]	22,4 [17,5; 27,5]	20,5 [13,6; 26,8]	

кого повреждения, на начальных стадиях атеросклероза и на стадии атероматоза. Таким образом, по мере прогрессирования атеросклероза отмечалось устойчивое снижение экспрессии коллагена III типа и повышение коллагена I типа в коронарных артериях.

ИГХ-окрашивание с антителами к MMP-9 показало умеренно позитивное, относительно равномерное окрашивание эндотелиального и субэндотелиального слоев в гиперплазированной интиме коронарных артерий (рис. 3). Эндотелиальные клетки (ЭК) окрашивались с антителами к MMP-9 неравномерно, более гомогенное окрашивание наблюдалось в ГМК и фибробластах меди и неоинтимы. На стадии атероматоза в области фиброзной бляшки наблюдалась слабая экспрессия MMP-9 макрофагами и нейтрофилами. Выраженная экспрессия MMP-9 отмечалась в ЭК новообразованных сосудов, ГМК и фибробластах области липидного ядра бляшки. Умеренная и очагово выраженная экспрессия MMP-9 выявлена в цитоплазме ГМК и фибробластов краевых от-

делов бляшки и меди. Как правило, зоны атероматоза окрашивались с антителами к MMP-9 наиболее интенсивно. В очагах гиалиноза, кальциноза (особенно вблизи инкапсулированных петрификатов), бесклеточного или малоклеточного фиброза не наблюдалось позитивное ИГХ-окрашивание с антителами к MMP-9. Слабо или умеренно окрашивалась цитоплазма макрофагов и ГМК в фиброзных бляшках с небольшим липидным ядром.

При ИГХ-окрашивании с антителами к MMP-11 выраженное и умеренно выраженное окрашивание наблюдалось в ГМК и миофибробластах неоинтимы и меди. Отмечались очаги умеренного или слабо позитивного окрашивания внеклеточного матрикса бляшки. В артериях наблюдалось очаговое интенсивное окрашивание с антителами к MMP-11 эндотелиальной выстилки и ГМК покрышки бляшки (рис. 4). Диффузно-очагово умеренно окрашивался подэндотелиальный слой и ГМК. Выявлялись зоны умеренно выраженной экспрессии MMP-11 в области липидного ядра бляшки.

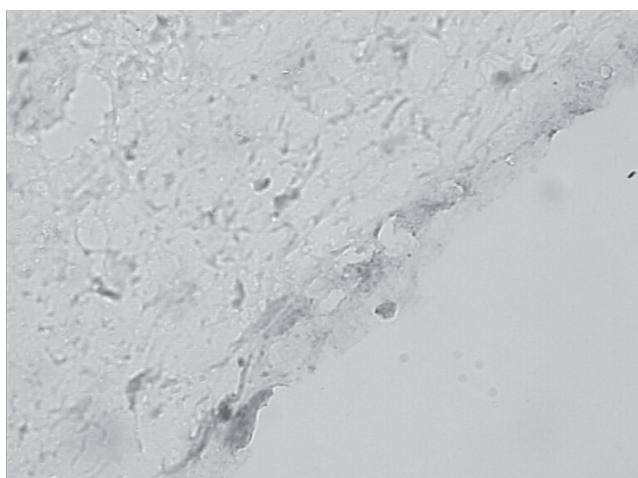


Рис. 3. Экспрессия MMP-9 в ЭК гиперплазированной интимы. Ув. 1000



Рис. 4. Экспрессия MMP-11 в области покрышки бляшки. Ув. 200

При окрашивании с антителами к TIMP-1 отмечались очаги умеренного и сильного позитивного окрашивания клеток и внеклеточного матрикса гиперплазированной неоинтимы, умеренное окрашивание демонстрировали клетки меди. В участках артерий на стадии атероматоза позитивно с антителами к TIMP-1 окрашивалась внутренняя оболочка сосудов бляшки (рис. 5). Отмечалось зональное умеренно позитивное прокрашивание клеток и внеклеточного матрикса липидного ядра атеромы (рис. 6).

При анализе экспрессии MMP-9 не установлены достоверные ($p > 0,05$) различия в его экспрессии при разных стадиях атеросклероза (табл. 2).

При развитии атеросклеротического поражения экспрессия MMP-11 и TIMP-1 значительно снижалась ($p < 0,05$).

Статистический анализ выявил наличие прямой взаимосвязи умеренной силы между экспрессией коллагена III типа и активностью MMP-9 ($r = 0,52$, $p < 0,001$) в контрольных образцах и экспрессией коллагена I типа и экспрессией MMP-9 ($r = 0,32$, $p < 0,001$) в микропрепаратах коронарных артерий на стадии атероматоза.

Таким образом, в артериях, не пораженных атеросклерозом, соотношение коллагенов I и III типа приближалось к единице, при этом достигалась оптимальная прочность и растяжимость артериальной стенки. По мере развития и прогрессирования атеросклеротических повреждений в коронарных артериях наблюдалось ремоделирование внеклеточного матрикса сосудистой стенки, заключающееся в изменении содержания коллагенов I, III и IV типов, металлопротеиназ и ингибитора металлопротеиназ. В коронарных артериях без признаков атеросклеротического поражения (контроль) синтез высокопрочного коллагена I типа снижен, синтез коллагена III увеличен по сравнению с пораженными атеросклерозом артериями. По мере прогрессирования атеросклеротических поражений увеличивалось содержание коллагена I типа ($p < 0,05$) и отмечалась тенденция к уменьшению уровня коллагенов III и IV типов. Максимальное содержание высокопрочного коллагена I в участках артерий, пораженных атеросклерозом, свидетельствует о большой прочности и механической жесткости стенки артерии, способствует стабилизации фиброзной покрышки.



Рис. 5. Экспрессия TIMP-1 в интиме вены бляшки. Ув. 200



Рис. 6. Экспрессия TIMP-1 в бляшке. Ув. 200

Таблица 2

Экспрессия MMP-9, MMP-11 и TIMP-1 в коронарных артериях при атеросклерозе

Показатель ИЭ, %	Стадия атеросклероза		p
	гиперплазия интимы	атероматоз	
	1	2	
MMP-9	8,7 [5,55; 12,3]	9,2 [5,25; 12,9]	$p_{1-2} > 0,05$
MMP-11	16,9 [12,2; 21,2]	12,8 [9,1; 19,8]	$p_{1-2} < 0,05$
TIMP-1	8,1 [5,2; 11,9]	2,8 [1,0; 4,8]	$p_{1-2} < 0,05$

Высокое содержание коллагена III типа на стадии атероматоза ослабляет прочность фиброзной капсулы.

Выявленная взаимосвязь между экспрессией коллагена III типа и активностью MMP-9 свидетельствует о том, что в норме повышение экспрессии MMP-9 ассоциировано с увеличением синтеза коллагена III пролиферирующими клетками синтетического типа. При атероматозе повышение активности MMP-9 связано с уменьшением синтеза коллагена III и увеличением синтеза коллагена I типа. При прогрессировании атеросклероза снижается синтез MMP-11 и TIMP-1, прямо ассоциированных с экспрессией высокопрочного коллагена I типа. Снижение экспрессии TIMP-1 на поздних стадиях атеросклероза может сопровождаться утолщением фиброзной покрывки и уменьшением просвета артерии.

Выводы

1. В коронарных артериях, пораженных атеросклерозом, синтез коллагена I увеличен, коллагена III — снижен по сравнению с артериями без признаков атеросклеротического повреждения. По мере развития атеросклеротических поражений увеличивалось содержание коллагена I типа ($p < 0,05$).

2. При прогрессировании атеросклеротических повреждений наблюдалась тенденция к снижению экспрессии коллагена IV типа, обладающего атромбогенным потенциалом.

3. В артериях, не пораженных атеросклерозом, повышение экспрессии MMP-9 сопровождалось увеличением синтеза коллагена III типа, при атеросклерозе — коллагена I типа.

4. При прогрессировании атеросклероза снижалась экспрессия металлопротеиназы-11 и тканевого ингибитора протеиназ-1.

Контактная информация:

Владимирская Татьяна Эрнстовна.
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3;
сл.тел. (8-017) 202-35-33.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davies M. J. *Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. Circ.* 1996; 94: 2013—20.
2. Davies M. J., Thomas A. *Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 1137—40.
3. Лутай М. И., Ломаковский А. Н., Абуталипов Р. Ф. и др. *Морфологическая характеристика нестабильных атеросклеротических поражений венечных артерий сердца. Архив патологии.* 2004; 5: 17—23.
4. Mizutani K., Ikeda K., Kawai Y., Yamori Y. *Biomechanical properties and chemical composition of the aorta in genetic hypertensive rats. J. Hypertens.* 1999; 17: 481—7.
5. Xu C., Lee S., Singh T. M., et al. *Molecular mechanisms of aortic wall remodeling in response to hypertension. J. Vasc. Surg.* 2000; 33: 570—8.
6. Гостевской А. А. *Нерешенные вопросы протезирования передней брюшной стенки при грыжах (часть II). Вестн. хирургии.* 2007; 166(6): 93—5.
7. Klinge U., Zheng H., Schumpelick V., et al. *Collagen I/III and matrix metalloproteinases (MMP) 1 and 13 in the fascia of patients with incisional hernias. J. Invest Surg.* 2001; 14(1): 47—54.
8. White B., Osier C., Gletsu N., et al. *Abnormal primary tissue collagen composition in the skin of recurrent incisional hernia patients. Am. Surg.* 2007; 73(12): 1254—8.
9. Богдан В. Г., Криворот С. Г., Владимирская Т. Э. и др. *Влияние мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани на синтез коллагена при различных способах пластики моделирования послеоперационной грыжи. Новости хирургии.* 2013; 2: 21—8.
10. Кац Я. А., Пархонюк Е. В., Акимова Н. С. *Жесткость сосудистой стенки с позиции повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. Фундаментальные исследования.* 2013; 5: 189—95.
11. Серов В. В., Шехтер А. Б. *Миофибробласты и гладкие мышцы. В кн. Соединительная ткань. М.: Медицина; 1981: 27—35.*

Поступила 16.02.16.

¹Д. Е. ДАНИЛОВ, ¹Д. В. ЛИТВИНЧУК, ²О. В. КРАСЬКО, ³О. Д. ЛЕВДАНСКИЙ, ¹Н. В. СОЛОВЕЙ,
¹И. А. КАРПОВ, ³О. Г. ДАВЫДЕНКО, ³Н. Г. ДАНИЛЕНКО, ³В. С. ПАНКРАТОВ, ⁴Л. А. АНИСЬКО,
⁴Т. М. БАРЬЯШ, ⁴О. В. СОЛДАТЕНКО, ³М. С. РОДЬКИН, ³А. В. ТРОЯН

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С 1-ГО ГЕНОТИПА (ДОСТИЖЕНИЯ НЕПОСРЕДСТВЕННОГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА) С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
²Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь,
³Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь,
⁴Городская клиническая инфекционная больница Минска, Беларусь

Цель исследования. Выявить полиморфизмы генов, которые совместно с IL28B позволили бы увеличить надежность прогноза эффективности противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С 1-го генотипа.

Материал и методы. Обследованы 100 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С 1-го генотипа, прошедших на добровольной основе генетическое обследование. При помощи множественной логистической регрессии осуществлялось построение предиктивной модели.

Результаты. Несмотря на то, что предикторы, способные оказывать влияние на исход терапии хронического вирусного гепатита С таким же образом, как и IL28B, не выявлены, обнаружена модификация предикции IL28B другими изучаемыми генами. Также выявлены некоторые негенетические, положительно влияющие на исход терапии, факторы: принадлежность к женскому полу и пегилированные формы интерферонов.

Заключение. На основе полученных данных с помощью многофакторной логистической регрессии построена прогностическая модель оценки непосредственного вирусологического ответа на старте терапии. Установлено, что диагностические характеристики разработанной модели, включающей дополнительные генетические предикторы, превосходят диагностические характеристики модели, включающей только IL28B.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, генетические предикторы, ПегИНФ, IL28B, CCR5, CCL5, TNF- α .

ADDITIONAL PREDICTORS OF EFFICACY (END-OF-TREATMENT RESPONSE) OF TREATMENT FOR CHRONIC HEPATITIS C 1 GENOTYPE WITH IFN BASED REGIMENS

Objective. To identify gene polymorphism making possible improvement of prediction of antiviral treatment efficacy for chronic hepatitis C 1 genotype together with IL28B.

Materials and methods. A hundred of patients with chronic hepatitis C genotype 1 were examined genetically, all participants gave written consents to voluntary participation. The predictive model was developed using the multiple logistic regression.

Results. There are no additional IL28B like predictors in treatment for chronic hepatitis C but others genes are found to increase the IL28B predictive value. There are also certain non-genetic factors. In addition, some other non-genetic factors affecting the therapy outcome positively such as the female gender and the peginterferons have been identified.

Conclusion. Basing on these findings a prediction model for the end-of-treatment response has been designed by means of multiple logistic regression. The diagnostic characteristics of the model have been evaluated. The diagnostic characteristics of the model designed are found to be more valuable than the diagnostic characteristics of the IL28B model.

Key words: chronic hepatitis C, genetic predictors, PEG-INF, IL28B, CCR5, CCL5, TNF- α .

HEALTHCARE. 2016; 7: 10—18.

ADDITIONAL PREDICTORS OF EFFICACY (END-OF-TREATMENT RESPONSE) OF TREATMENT FOR CHRONIC HEPATITIS C 1 GENOTYPE WITH IFN BASED REGIMENS

D. E. Danilau, D. V. Litvinchuk, O. V. Krasko, O. D. Levdanskiy, N. V. Solovey, I. A. Karpov, O. G. Davydenko, N. G. Danilenko, V. S. Pankratov, L. A. Anisko, T. M. Baryash, O. V. Soldatenko, M. S. Rodkin, A. V. Troyan

Инфицирование вирусом гепатита С в 55—85% случаев ведет к хронизации инфекции, длительной репликации вируса, прогрессивному поражению ткани печени, развитию фиброза и цирроза. По различным оценкам, в течение 20 лет у 20—30% пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) формируется цирроз печени, причем характер прогрессирования фиброза в зависимости от времени заболевания носит нелинейный характер [1, 2]. Возраст инфицирования старше 40 лет, мужской пол ускоряют темп развития цирроза [3]. Наличие коинфекции HCV/HIV существенно увеличивает риск развития цирроза печени и его последующей декомпенсации [4].

В настоящий момент идентифицировано 7 самостоятельных генотипов HCV (обозначаются цифрами от 1 до 7), включающих до 67 субтипов [5].

Все генотипы HCV имеют определенный характер распространенности и, кроме генотипа 5, обладают широким генетическим разнообразием.

Сообщение об обнаружении 7-го самостоятельного генотипа у пациентов из Демократической Республики Конго появилось в марте 2015 г. [6].

Генотип HCV является одним из главных факторов, определяющих состав схемы и продолжительность курса противовирусной терапии как при использовании содержащих интерферон схем, так и без него [7].

Возможно одновременное течение HCV-инфекции разных генотипов в одном организме. Считается, что HCV-инфекция смешанными генотипами (микст-инфекция) характерна для пациентов, у которых контакты с возможным источником инфицирования повторяются многократно либо существуют длительное время (например, потребители инфекционных наркотиков (ПИН) и пациенты с наследственными коагулопатиями, получающие факторы свертывания крови) [8].

Теоретически микст-инфекция может являться одним из механизмов рецидива при терапии интерферонсодержащими схемами, то есть под влиянием терапии происходит селекция резистентного генотипа, репликация которого возобновляется после завершения терапии [9].

По разным данным, терапия хронической HCV-инфекции с применением пегилированных интерферонов (ПегИНФ) и рибавирина имеет

успех в 36—63% случаев [10, 11] либо, согласно данным систематического обзора, у 482—602 из 1000 пациентов [12].

Показано, что два SNP (однонуклеотидный полиморфизм, single nucleotide polymorphism), rs12979860C/T и rs8099917T/G, расположенные в области гена *IL28B* на 19-й хромосоме, способны влиять на клинические проявления хронической HCV-инфекции и определять успешность этиотропной терапии ХВГС с применением ПегИНФ. В 2009 г. D. Ge и соавт. опубликовали результаты исследования полногеномных ассоциаций (GWAS, genome-wide association study) при терапии хронической HCV-инфекции ПегИНФ- α и рибавирином, в которое вошли 1600 наивных (ранее не лечившихся) пациентов с 1-м генотипом HCV из исследования IDEAL. Авторы указывали на наличие SNP на расстоянии в 3000 b.p. перед геном *IL28B* на 19-й хромосоме, ассоциированного с вероятностью успеха этиотропной терапии [13].

В исследовании Y. Tanaka и соавт. подобные результаты были получены для японской популяции с хронической HCV-инфекцией (1-й генотип) [14].

Вероятность успешной терапии HCV-инфекции 2-го и 3-го генотипов также ассоциирована с генотипом CC по гену *IL28B* [15].

Несколько позже был обнаружен динуклеотидный полиморфизм, ss469415590, расположенный на расстоянии в 367 b.p. вверх по 19-й хромосоме от rs12979860 и находящийся в выраженном неравновесном сцеплении с ним. В сравнительных исследованиях показано, что rs12979860 и ss469415590 обладают практически идентичной предиктивной ценностью, однако ss469415590 больше подходит для использования в определенных когортах пациентов (например, у лиц с выраженным фиброзом) [16—18].

Известны определенные гены, продукты которых, как и *IL28B*, патогенетически связаны с процессами иммунного ответа, в частности при HCV-инфекции. Тем не менее в настоящее время для данных генов не обнаружены полиморфизмы, способные влиять на исход терапии хронической HCV-инфекции схожим с *IL28B* образом.

Хемокины представляют собой семейство белков, принимающих участие в иммунных и воспалительных процессах. Ген *CCL5* расположен на длинном плече 17-й хромосомы вместе

с рядом других генов хемокинов. Семейство делится на 4 группы в зависимости от расположения двух первых цистеинов на N-конце пептида. Хемокин *CCL5*, или RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), выполняет функции хемоаттрактанта для моноцитов, Т-хелперов и эозинофилов. *CCL5* стимулирует миграцию иммунных клеток и активирует звездчатые клетки печени при воспалении, связанном с ХВГС. Не менее важной функцией *CCL5* является содействие Т-хелперам 1 в развитии клеточного иммунного ответа, который считается основой иммунологического контроля над HCV [19].

Ген хемокинового рецептора *CCR5* играет важную роль во многих иммунологических процессах. Наиболее важным из известных аллелей *CCR5* является $\Delta 32$ rs333, при которой происходит делеция фрагмента нуклеотидной последовательности из гена. Мутация $\Delta 32$ *CCR5* приводит к возникновению преждевременного стоп-кодона в гене, в результате синтезируется укороченный, функционально неактивный белок-рецептор, который не способен экспрессироваться на клеточной мембране [20].

Частота встречаемости аллеля $\Delta 32$ *CCR5* в европейской популяции может достигать 10—20% [21].

CCR5-ассоциированные хемокины экспрессируются в большом количестве на эндотелии портальной системы печени. Продукция *CCL5*, лиганда *CCR5* гепатоцитами, эндотелиальными клетками синусоидов, эпителием желчных путей увеличивается при ХВГС и коррелирует с выраженностью морфологических признаков воспаления. В результате вышеприведенных событий в портальные тракты и печеночные дольки мигрируют *CCR5*-активные Т-клетки, в том числе неспецифичные, где участвуют в характерных для них реакциях цитотоксичности и цитокин/хемокиновых воздействий [22, 23].

С уменьшением географической широты, от Северной Европы к Южной Европе, уменьшается частота встречаемости $\Delta 32$ *CCR5*. Более того, данная мутация отсутствует в африканской и азиатской популяциях. Считается, что она возникла относительно недавно в Северной Европе. Вероятно, $\Delta 32$ *CCR5* определяет развитие резистентности к чуме или натуральной оспе, поэтому на территории Европы произошла селекция данной мутации [24].

Гетерозиготы по $\Delta 32$ *CCR5* обладают повышенной резистентностью к ВИЧ и демонстрируют замедленную прогрессию, в то время как гомозиготы (приблизительно 1% от европейской популяции) практически, но не полностью, невосприимчивы к ВИЧ [25].

Существует ряд публикаций, косвенно указывающих на отсутствие влияния полиморфизма rs333 *CCR5* на восприимчивость к HCV-инфекции вне зависимости от генотипа и на естественное течение (вирусная нагрузка, увеличение содержания ферментов печени), то есть у здоровых добровольцев и пациентов с HCV-инфекцией не наблюдались различия по частоте встречаемости мутантных аллелей $\Delta 32$ [26—29].

В настоящее время считается, что мутация $\Delta 32$ *CCR5* не влияет на результат терапии ХВГС ПегИФН и рибавирином. Хотя наличие $\Delta 32$ может быть связано с худшим исходом при монотерапии короткими интерферонами [30], сегодня отсутствуют исследования, подтверждающие подобные результаты для терапии интерферонами и рибавирином [31, 32].

Тем не менее патоморфологические особенности течения ХВГС могут быть связаны со способностью хемокинов вызывать и поддерживать воспаление. Известно, что непрерывная репликация РНК HCV при HCV-инфекции способствует синтезу хемокинов [33]. Данный факт подтверждается большой концентрацией последних в крови и печени у пациентов с ХВГС. Постоянная продукция хемокинов в печени на высоком уровне приводит к непрерывной миграции иммунных клеток. В ткани печени данные клетки, в свою очередь, вызывают хроническое воспаление без элиминации вируса.

Есть сообщение о том, что HCV-инфекция при наличии мутации $\Delta 32$ у пациента с *CCR5* проявляет менее выраженную гистологическую активность [34], тем не менее влияние $\Delta 32$ *CCR5* на склонность к прогрессированию фиброза остается спорным [35].

Установлена связь полиморфизма $\Delta 32$ *CCR5* с другими заболеваниями. Он связан со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Делеция $\Delta 32$ в гене *CCR5*, а также различной природы антагонизм *CCR5* способны снижать риск атеросклероза в лабораторных моделях на мышах [36]. Тем не менее $\Delta 32$ *CCR5* обладает не только защитными свойствами. Пациенты с данным полиморфиз-

мом чаще страдают от аневризмы брюшного отдела аорты. При наличии аллеля $\Delta 32$ *CCR5* вероятность разрыва аневризмы выше, чем у пациентов с аневризмой, но без аллеля [37]. Среди гомозигот по $\Delta 32$ *CCR5* наблюдается более высокая летальность при лихорадке западного Нила [38]. По результатам некоторых исследований, мутации гена *CCR5* могут влиять на частоту отторжения трансплантатов [39].

Однонуклеотидный полиморфизм в гене альфа-фактора некроза опухоли ($\text{TNF-}\alpha$) rs1800629, также известный как TNF-308 SNP , представлен двумя аллелями: А и G. Наличие аллеля А ассоциировано с более высокими уровнями экспрессии $\text{TNF-}\alpha$.

Данные о влиянии $\text{TNF-}\alpha$ rs1800629 на спонтанный клиренс и эффективность терапии HCV-инфекции интерферонсодержащими схемами представлены в литературе противоречивыми сведениями [40].

$\text{TNF-}\alpha$ -308G/A характеризуют как фактор риска некоторых других патологических состояний. Среди них: астма — аллель А увеличивает риск [43—45], ХОБЛ — аллель А увеличивает риск [46], болезнь Крона — генотип (А;А) увеличивает риск развития заболевания и частоту осложнений [47], болезнь Грейвса — аллель А увеличивает риск развития заболевания [48], системная красная волчанка — аллель А увеличивает риск, но только для представителей европейской популяции [49].

Цель исследования — выявление полиморфизмов, которые совместно с однонуклеотидным полиморфизмом rs12979860 позволили бы увеличить надежность прогноза эффективности антивирусной терапии ХВГС 1-го генотипа.

Материал и методы

Отбор пациентов для исследования проводили в Центре инфекционной гепатологии на базе Минской городской инфекционной клинической больницы. С целью выполнения условий исследования у пациентов определяли вирусную нагрузку методом ПЦР в реальном времени, а также генотип вируса. Для выявления и количественного определения РНК вируса гепатита С в клинических образцах плазмы крови использовали наборы реагентов «РеалБест РНК ВГС», основанные на обратной транскрипции вирусной РНК с последующей амплификацией кДНК в ПЦР с гибридационно-флюоресцентной детекцией продуктов ПЦР в режиме реального времени.

Создана база данных, включающая 100 пациентов с ХВГС 1-го генотипа, прошедших на добровольной основе генетическое обследование на базе Института генетики и цитологии НАН Беларуси. С целью получения информированного согласия разработана и внедрена анкета для пациента.

Забор генетического материала для исследования проводили из буккального эпителия, полученного в результате мазка ватной палочкой по слизистой оболочке внутренней поверхности щеки. Проведены выделение ДНК из буккального соскоба (фенол-хлороформная экстракция), ПЦР, эндонуклеазная рестрикция, электрофоретическое разделение продуктов амплификации и рестрикции в агарозном и полиакриламидном гелях. Выполнено генотипирование собранных образцов ДНК по ОНП rs12979860 IL-28b, *CCR5*Δ32, -308G/A $\text{TNF-}\alpha$ и -403G/A гена *CCL5*. Выбраны значимые маркеры для прогнозирования эффективности лечения ХВГС 1-го генотипа, разработан метод комплексного генотипирования и оценки эффективности лечения в зависимости от генетического полиморфизма.

Статистический анализ. Ответ на лечение как первичная переменная исследования представлен двумя уровнями: клиническая эффективность этиотропной терапии (непосредственный вирусологический ответ (НВО) = устойчивый вирусологический ответ (УВО) + рецидив после окончания этиотропной терапии) против отсутствия клинической эффективности терапии (полный неответ + частичный неответ + вирусологический прорыв). В соответствии с этим сформированы 2 группы: группа НВО и группа неэффективной терапии.

Номинальные переменные исследования представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности применяли критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовали точный критерий Фишера. Также проводили исследование генетических полиморфизмов на соответствие закону равновесия Харди — Вейнберга [50].

При проведении мультивариантного анализа использовали модель логистической регрессии, в анализ включали переменные и их попарное взаимодействие с известным предиктором *IL28B*. Далее модель редуцировалась с помощью алгоритма пошагового исключения на

базе критерия ВИС для предотвращения ее переобучения [51]. Для окончательной модели рассчитывали отношение шансов (ОШ) как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов регрессии. Доверительные интервалы для ОШ рассчитывали так же, как экспоненциальное преобразование соответствующих доверительных интервалов коэффициентов регрессии. Оценку непротиворечия полученной модели исходным данным проводили на основании критерия Хосмера — Лемешева (С-критерий). Информативность модели (способность различать наличие и отсутствие клинического ответа на терапию) и ее дискриминационные свойства оценивали с помощью ROC-кривой (С-индекс).

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.2.3, с использованием пакетов *HardyWeinberg*, *MASS*, *epiR* [52]. Уровень статистической значимости в исследовании принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди 100 пациентов генотип *CC* гена *IL28B* выявлен у 18, генотип *TT* — у 25, носителями гетерозиготного *CT*-генотипа оказались 57 человек. Частота встречаемости относительно неблагоприятного аллеля *T* составила 53,5%. Частоты генотипов не имели достоверных отличий от теоретически ожидаемых в соответствии с законом распределения Харди — Вейнберга ($p = 0,15$).

Выявлены 13 носителей мутации $\Delta 32$ в гене *CCR5* в гетерозиготном состоянии. Гомозиготные индивиды по данной мутации не обнаружены, остальные 87 обследованных пациентов являлись носителями аллеля дикого типа в гомозиготном состоянии (87,6%). Частота мутантного $\Delta 32$ аллеля составила 6,5%. Полученное распределение генотипов не противоречило закону Харди — Вейнберга ($p \approx 1$).

Генотип *G/G* по полиморфизму $-308G/A$ гена *TNF- α* выявлен у 73 человек. Один из обследованных оказался носителем гомозиготного генотипа *A/A*. У остальных 26 пациентов данный генотип был гетерозиготным (*G/A*). Частота аллеля *A* составила 14,0%. Полученные частоты генотипов не противоречили закону распределения Харди — Вейнберга ($p = 0,9$).

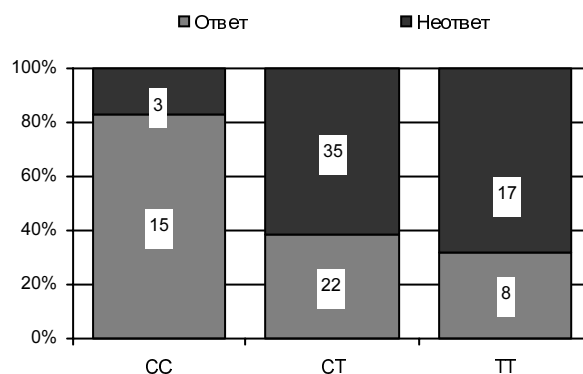
В результате генотипирования собранных образцов ДНК пациентов с ХВГС по ОНП в гене *CCL5* ($-403G/A$) из 100 обследованных пациен-

тов 4 оказались гомозиготными по мутантному аллелю (генотип *A/A*), у 31 данный аллель был выявлен в гетерозиготном состоянии (генотип *G/A*). Частота мутантного аллеля *A* составила 19,5%. Распределение генотипов не отличалось от теоретически ожидаемого в соответствии с законом Харди — Вейнберга ($p \approx 1$).

Результаты сравнения исследуемых предикторов в зависимости от клинической эффективности этиотропной терапии ХВГС представлены в табл. 1 и на рисунке.

Выявлено достоверное различие в распределении частот генотипов между двумя группами ($p = 0,0001$). Такие различия свидетельствуют о важной роли, которую играет полиморфизм *IL28B* в определении исхода лечения ХВГС. Исходя из полученных данных, шансы неудачного исхода терапии при генотипе *C/C* в 8 раз ниже, чем при наличии другого генотипа ($OR = 0,12$, 95% $CI = 0,04—0,39$). При генотипе *T/T* шансы неблагоприятного исхода терапии почти в 5 раз выше, чем при наличии хотя бы одного аллеля *C* ($OR = 4,89$, 95% $CI = 1,34—17,79$). Это, безусловно, свидетельствует о высоком прогностическом значении данного полиморфизма для прогноза эффективности лечения хронического гепатита *C*.

Как показывают представленные в табл. 2 результаты исследования, принадлежность к женскому полу повышает шансы успеха терапии (НВО) в 3,67 раза (95% ДИ [1,50—9,66]) по сравнению с мужским. Использование в качестве этиотропной терапии ПегИФН увеличивает шансы НВО в 6,12 раза (95% ДИ [2,11—20,87]) по сравнению с короткими формами ИНФ. Учитывая, что генотип *T/T* *IL28B* является самым неблагоприятным, он принят за референтный



Распределение генотипов rs12979860 гена *IL28B* в зависимости от окончательного исхода противовирусной терапии у пациентов с ХВГС

Таблица 1

**Сравнительная характеристика исследуемых предикторов
в зависимости от клинической эффективности этиотропной терапии у пациентов с ХВГС**

Предиктор	НВО (n=45)	Отсутствие клинической эффективности терапии (n=55)	p	p по Харди — Вейнбергу
Пол, n (%)			0,003	—
жен.	33 (73,3)	23 (41,8)		
муж.	12 (26,7)	32 (58,2)		
Лечение, n (%)			0,003	—
короткий ИНФ	9 (20,0)	28 (50,9)		
ПегИНФ	36 (80,0)	27 (49,1)		
<i>IL28B</i> , n (%)			0,001	0,145
CC	15 (33,3)	3 (5,5)		
CT	22 (48,9)	35 (63,6)		
TT	8 (17,8)	17 (30,9)		
CCR, n (%)			0,698	0,487
wt/32	7 (15,6)	6 (10,9)		
wt/wt	38 (84,4)	49 (89,1)		
TNF- α , n (%)			0,287	0,425
AA+GA	15 (33,3)	12 (21,8)		
GG	30 (66,7)	43 (78,2)		
<i>CCL5</i> , n (%)			0,247	0,9
AA+GA	19 (42,2)	16 (29,1)		
GG	26 (57,8)	39 (70,9)		

Таблица 2

**Мультивариантный анализ переменных исследования
в зависимости от клинической эффективности этиотропной терапии ХВГС**

Предиктор и уровни его градации	Коэффициент регрессии b	p	ОШ (95% ДИ ОШ)
Пол: жен. против муж.	1,3	0,006	3,67 [1,50—9,66]
Лечение: ПегИНФ против «короткоживущего» ФИИ	1,8	0,002	6,12 [2,11—20,87]
<i>IL28B</i> T/T	Референтный уровень		1
<i>IL28B</i> C/T и <i>CCL5</i> GG	0,02	0,972	1,02 [0,35—3,06]
<i>IL28B</i> C/T и <i>CCL5</i> GA+AA	1,4	0,031	4,16 [1,18—16,01]
<i>IL28B</i> C/C	3,4	<0,001	29,04 [6,42—182,60]

уровень, по отношению к которому рассчитывались шансы на успех терапии. Выявлено, что наличие генотипа C/C *IL28B* повышает шансы НВО в 29,04 раза (95% ДИ [6,42—182,60]) по сравнению с T/T *IL28B*. Наличие генотипа C/T *IL28B* при условии генотипа GA или AA *CCL5* повышает шансы НВО в 4,16 раза (95% ДИ [1,18—16,01]) по сравнению с генотипом T/T *IL28B*, в то время как генотип C/T *IL28b* при наличии генотипа GG *CCL5* не изменяет шансы НВО, что необходимо использовать для дифференциации прогнозируемого ответа на противовирусную терапию между пациентами с генотипом C/T *IL28B*.

Диагностические характеристики разработанной прогностической модели представлены в табл. 3. Модель не противоречит имеющимся данным (С-критерий Хосмера — Лемешева, $p=0,975$).

При сравнении диагностических характеристик полученной прогностической модели с ди-

агностическими характеристиками модели, основанной на использовании только полиморфизма *IL28B*, выявлено что чувствительность последней в предсказании ответа на этиотропную терапию ХВГС составляет лишь 0,37 [0,25—0,50], а диагностическая точность 0,66 [0,57—0,74], существенно уступая аналогичным

Таблица 3

**Диагностические характеристики
разработанной прогностической модели
эффективности этиотропной терапии ХВГС**

Критерий	Значение и 95% ДИ
С-индекс	0,83 [0,77—0,90]
Чувствительность	0,75 [0,63—0,85]
Специфичность	0,72 [0,60—0,83]
Прогностичность положительного результата	0,73 [0,61—0,83]
Прогностичность отрицательного результата	0,75 [0,62—0,85]
Диагностическая точность (эффективность)	0,74 [0,65—0,81]

характеристикам разработанной нами модели, и не позволяя в полной мере прогнозировать вероятность клинического успеха на старте этиотропной терапии ХВГС.

Таким образом, были выявлены достоверные различия в распределении частот генотипов ОНП rs12979860 *IL28B* между группами с выздоровлением (УВО) и неблагоприятным исходом ($p=0,0001$). Такие различия свидетельствуют, что шансы неудачного исхода терапии при генотипе С/С в 8 раз ниже, чем при наличии генотипа Т/Т. При генотипе Т/Т шансы неблагоприятного исхода терапии почти в 5 раз выше, чем при наличии хотя бы одного аллеля С. Это, безусловно, свидетельствует о высоком прогностическом значении данного полиморфизма для предикции эффективности лечения хронического гепатита С.

Статистически значимое влияние на благоприятный исход с остальными полиморфизмами в качестве монопредикторов (*CCR5* Δ32, -308G/A TNF-α, -403G/A *CCL5*) не обнаружено.

При исследовании результатов взаимодействия между различными генетическими предикторами, потенциально влияющими на эффективность этиотропной терапии ХВГС 1-го генотипа, выявлено негативное влияние генотипа GG по полиморфизму *CCL5* для пациентов с генотипом С/Т гена *IL28B* на уровень достижения НВО.

За счет построения итоговой прогностической модели эффективности этиотропной терапии ХВГС с помощью метода логистической регрессии установлено, что принадлежность к женскому полу повышает шансы успеха терапии в 3,67 раза (95% ДИ [1,50—9,66]) по сравнению с мужским. Использование в качестве этиотропной терапии ПегИНФ увеличивает шанс успеха лечения в 6,12 раза (95% ДИ [2,11—20,87]) по сравнению с короткими формами ИНФ. Учитывая, что генотип Т/Т *IL28B* является самым неблагоприятным, он был принят за референтный уровень, по отношению к которому рассчитывали шансы успеха терапии. Выявлено, что наличие генотипа С/С *IL28B* повышает шансы на успех лечения в 29,04 раза (95% ДИ [6,42—182,60]) по сравнению с *IL28B* Т/Т. Наличие генотипа С/Т *IL28B* при условии генотипа GA или AA *CCL5* повышает шансы успеха лечения в 4,16 раза (95% ДИ [1,18—16,01]) по сравнению с генотипом Т/Т *IL28B*, в то время как

наличие генотипа С/Т *IL28B* при условии генотипа GG *CCL5* не изменяет шансы на успех в лечении, что необходимо использовать для дифференциации прогнозируемого ответа на противовирусную терапию у пациентов с С/Т генотипом *IL28B*.

В качестве дальнейшего направления исследования представляется валидация разработанной модели и выделение среди пациентов, достигших НВО, лиц с высоким риском возникновения рецидива с целью коррекции этиотропной терапии на ее заключительном этапе.

Контактная информация:

Данилов Дмитрий Евгеньевич — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней. Белорусский государственный медицинский университет. 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 334-14-62.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. Д. Е., К. О. В., К. И. А., Д. О. Г., Д. Н. Г.

Сбор и обработка материала: Д. Д. Е., К. О. В., Л. Д. В., Л. О. Д., С. Н. В., П. В. С., А. Л. А., Б. Т. М., С. О. В., Р. М. С., Т. А. В.

Статистическая обработка данных: К. О. В., Л. Д. В., С. Н. В., Д. Д. Е., Л. О. Д.

Написание текста: Д. Д. Е., К. О. В., Л. Д. В., С. Н. В., Л. О. Д., К. И. А.

Редактирование: К. О. В., К. И. А., Д. О. Г., Д. Н. Г.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lingala S., Ghany M. G. *Natural History of Hepatitis C. Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2015; 4: 717—34.
2. Thein H. H., Yi Q., Dore G. J., Krahn M. D. *Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. Hepatology.* 2008; 2: 418—31.
3. McCaughan G. W., George J. *Fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection. Gut.* 2004; 3: 318—21.
4. Curry M. P. *HIV and hepatitis C virus: special concerns for patients with cirrhosis. J. Infect. Dis.* 2013; 207 (Suppl. 1): S40—4.
5. Smith D. B., Bukh J., Kuiken C., et al. *Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatology.* 2014; 1: 318—27.
6. Murphy D. G., Sablon E., Chamberland J., et al. *Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from Central Africa. J. Clin. Microbiol.* 2015; 3: 967—72.
7. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J. Hepatol.* 2015; 1: 199—236.
8. Buckton A. J., Ngui S.-L., Arnold C., et al. *Multitypic hepatitis C virus infection identified by real-time nucleotide sequencing of minority genotypes. J. Clin. Microbiol.* 2006; 8: 2779—84.
9. Cunningham E. B., Applegate T. L., Lloyd A. R., et al. *Mixed HCV infection and reinfection in people who inject drugs—impact on therapy. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 4: 218—30.
10. McHutchison J. G., Lawitz E. J., Shiffman M. L., et al. *Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N. Engl. J. Med.* 2009; 6: 580—93.

11. Manns M. P., McHutchison J. G., Gordon S. C., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 9286: 958—65.
12. Hauser G., Awad T., Brok J., et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005441.pub3/abstract>
13. Ge D., Fellay J., Thompson A. J., et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 7262: 399—401.
14. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet*. 2009; 10: 1105—9.
15. Sarrazin C., Susser S., Doehring A., et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J. Hepatol*. 2011; 3: 415—21.
16. Bordi L., Caglioti C., Garbuglia A. R., et al. IFNL4 and IFNL3 associated polymorphisms strongly influence the spontaneous IFN-alpha receptor-1 expression in HCV-infected patients. *PLoS One*. 2015; 2: e0117397.
17. Covolo L., Bibert S., Donato F., et al. The novel ss469415590 variant predicts virological response to therapy in patients with chronic hepatitis C virus type 1 infection. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2014; 3: 322—30.
18. Ochi H., Miki D., Hayes C. N., et al. IFNL4/IL-28B haplotype structure and its impact on susceptibility to hepatitis C virus and treatment response in the Japanese population. *J. Gen. Virol*. 2014; 6: 1297—306.
19. Katsounas A., Schlaak J. F., Lempicki R. A. CCL5: a double-edged sword in host defense against the hepatitis C virus. *Int. Rev. Immunol*. 2011; 5—6: 366—78.
20. Dean M., Carrington M., Winkler C., et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CCR5* structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science*. 1996; 5283: 1856—62.
21. Liu R., Paxton W. A., Choe S., et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*. 1996; 3: 367—77.
22. Kusano F., Tanaka Y., Marumo F., Sato C. Expression of C-C chemokines is associated with portal and periportal inflammation in the liver of patients with chronic hepatitis C. *Lab. Investig. J. Tech. Meth. Pathol*. 2000; 3: 415—22.
23. Shields P. L., Morland C. M., Salmon M., et al. Chemokine and chemokine receptor interactions provide a mechanism for selective T cell recruitment to specific liver compartments within hepatitis C-infected liver. *J. Immunol*. 1999; 11: 6236—43.
24. Galvani A. P., Slatkin M. Evaluating plague and smallpox as historical selective pressures for the *CCR5-Delta 32* HIV-resistance allele. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 25: 15276—9.
25. Huang Y., Paxton W. A., Wolinsky S. M., et al. The role of a mutant *CCR5* allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat. Med*. 1996; 11: 1240—3.
26. Thoelen I., Verbeeck J., Wollants E., et al. Frequency of the *CCR5-Delta32* mutant allele is not increased in Belgian hepatitis C virus-infected patients. *Viral. Immunol*. 2005; 1: 232—5.
27. Goyal A., Suneetha P. V., Kumar G. T., et al. *CCR5-Delta32* mutation does not influence the susceptibility to HCV infection, severity of liver disease and response to therapy in patients with chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol*. 2006; 29: 4721—6.
28. Goulding C., McManus R., Murphy A., et al. The *CCR5-delta32* mutation: impact on disease outcome in individuals with hepatitis C infection from a single source. *Gut*. 2005; 8: 1157—61.
29. Ruiz-Ferrer M., Barroso N., Antinolo G., Aguilar-Reina J. Analysis of *CCR5-Delta 32* and *CCR2-V64I* polymorphisms in a cohort of Spanish HCV patients using real-time polymerase chain reaction and fluorescence resonance energy transfer technologies. *J. Viral. Hepat*. 2004; 4: 319—23.
30. Ahlenstiel G., Berg T., Woitas R. P., et al. Effects of the *CCR5-Delta32* mutation on antiviral treatment in chronic hepatitis C. *J. Hepatol*. 2003; 2: 245—52.
31. Ahlenstiel G., Woitas R.P., Rockstroh J., Spengler U. *CC-chemokine receptor 5 (CCR5)* in hepatitis C — at the crossroads of the antiviral immune response? *J. Antimicrob. Chemother*. 2004; 6: 895—8.
32. Glas J., Torok H.P., Simperl C., et al. The *Delta 32* mutation of the chemokine-receptor 5 gene neither is correlated with chronic hepatitis C nor does it predict response to therapy with interferon-alpha and ribavirin. *Clin. Immunol. Orlando Fla*. 2003; 1: 46—50.
33. Apolinario A., Majano P. L., Alvarez-Perez E., et al. Increased expression of T cell chemokines and their receptors in chronic hepatitis C: relationship with the histological activity of liver disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2002; 11: 2861—70.
34. Hellier S., Frodsham A. J., Hennig B. J., et al. Association of genetic variants of the chemokine receptor *CCR5* and its ligands, *RANTES* and *MCP-2*, with outcome of HCV infection. *Hepatology*. 2003; 6: 1468—76.
35. Wasmuth H. E., Werth A., Mueller T., et al. *CC chemokine receptor 5 delta32* polymorphism in two independent cohorts of hepatitis C virus infected patients without hemophilia. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2004; 1: 64—9.
36. Jones K. L., Maguire J. J., Davenport A. P. Chemokine receptor *CCR5*: from AIDS to atherosclerosis. *Br. J. Pharmacol*. 2011; 7: 1453—69.
37. Ghilardi G., Biondi M. L., Battaglioli L., et al. Genetic risk factor characterizes abdominal aortic aneurysm from arterial occlusive disease in human beings: *CCR5 Delta 32* deletion. *J. Vasc. Surg*. 2004; 5: 995—1000.
38. Glass W. G., McDermott D. H., Lim J. K., et al. *CCR5* deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection. *J. Exp. Med*. 2006; 1: 35—40.
39. Panzer U., Reinking R. R., Steinmetz O. M., et al. *CXCR3* and *CCR5* positive T-cell recruitment in acute human renal allograft rejection. *Transplantation*. 2004; 9: 1341—50.
40. Grandi T., da Silva C. M. D., Amaral K. M., et al. Tumour necrosis factor -308 and -238 promoter polymorphisms are predictors of a null virological response in the treatment of Brazilian hepatitis C patients. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2014; 3: 345—51.
41. Zhang X., Hu D., Zhu B., et al. Tumour necrosis factor- α promoter gene polymorphisms are not associated with hepatitis C virus infection in Chinese hemodialysis patients. *Ren. Fail*. 2011; 6: 593—9.

42. He J., Pei X., Xu W., et al. The relationship between tumor necrosis factor- β polymorphisms and hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ren. Fail.* 2011; 9: 915—22.
43. Aoki T., Hirota T., Tamari M., et al. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J. Hum. Genet.* 2006; 8: 677—85.
44. Wu H., Romieu I., Sienra-Monge J.-J., et al. Parental smoking modifies the relation between genetic variation in tumor necrosis factor-alpha (TNF) and childhood asthma. *Environ. Health Perspect.* 2007; 4: 616—22.
45. Munthe-Kaas M. C., Carlsen K. L., Carlsen K. H., et al. HLA Dr-Dq haplotypes and the TNFA-308 polymorphism: associations with asthma and allergy. *Allergy.* 2007; 9: 991—8.
46. Zhang S., Wang C., Xi B., Li X. Association between the tumour necrosis factor- β -308G/A polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease: an update. *Respirol. Carlton Vic.* 2011; 1: 107—15.
47. Ferreira A. C., Almeida S., Tavares M., et al. NOD2/CARD15 and TNFA, but not IL1B and IL1RN, are associated with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005; 4: 331—9.
48. Li N., Zhou Z., Liu X., et al. Association of tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) polymorphisms with Graves' disease: A meta-analysis. *Clin. Biochem.* 2008; 10—11: 881—6.
49. Lee Y. H., Harley J. B., Nath S. K. Meta-analysis of TNF-alpha promoter -308 A/G polymorphism and SLE susceptibility. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 3: 364—71.
50. Nielsen D. M., Ehm M. G., Weir B. S. Detecting marker-disease association by testing for Hardy-Weinberg disequilibrium at a marker locus. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 5: 1531—40.
51. Venables W. N., Ripley B. D. *Modern applied statistics with S.* 4. ed., corr. print. New York, NY: Springer; 2007. 495 p.
52. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing* [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2015. Available at: <http://www.R-project.org>.

Поступила 16.05.16.

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ЗАДАЧИ

- Балушкина А. А.** Основные принципы антибактериальной терапии в акушерской практике / А. А. Балушкина, В. Л. Тютюнник // *Рус. мед. журн.*— 2014.— № 19.— С. 1425—1427.
- Белов В. А.** Рациональная антибактериальная терапия острого риносинусита у детей / В. А. Белов, О. И. Белова // *Мед. совет.*— 2015.— № 1.— С. 28—31.— Библиогр.: 20 назв.
- Белобородов В. Б.** Внебольничная пневмония. Современные и перспективные подходы к антибактериальной терапии / В. Б. Белобородов // *Рус. мед. журн.*— 2014.— № 4.— С. 316—320.— Библиогр.: 20 назв.
- Гаращенко Т. И.** Тонзиллофарингиты. Выбор антибактериальной терапии однозначен? / Т. И. Гаращенко, Н. Э. Бойкова // *Мед. совет.*— 2015.— № 1.— С. 12—17.— Библиогр.: 24 назв.
- Горбич Ю. Л.** Сепсис: проблемные вопросы диагностики и антимикробной терапии / Ю. Л. Горбич, И. А. Карпов, Н. В. Соловей // *Рецепт.*— 2015.— № 4.— С. 19—43.— Библиогр.: 43 назв.
- Ещенко А. В.** Рациональная антибиотикотерапия воспалительных заболеваний органов малого таза / А. В. Ещенко // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.*— 2014.— № 4.— С. 172—176.— Библиогр.: 6 назв.
- Захаревич В. И.** Особенности фармакокинетики и фармакодинамики антибактериальных препаратов в интенсивной терапии / В. И. Захаревич // *Здравоохранение.*— 2015.— № 1.— С. 33—40.— Библиогр.: 69 назв.
- Захаренко А. Г.** Антибактериальная терапия внегоспитальных инфекций дыхательных путей у взрослых / А. Г. Захаренко // *Рецепт.*— 2015.— № 4.— С. 101—110.— Библиогр.: 10 назв.
- Зверева Н. Н.** Этиотропная терапия острых респираторных инфекций бактериальной этиологии / Н. Н. Зверева // *Рус. мед. журн.*— 2015.— № 22.— С. 1322—1327.— Библиогр.: 23 назв.
- Значение энтеробактерий в этиологии нозокомиальных инфекций у больных в критических состояниях. Современные возможности антимикробной терапии / Б. Р. Гельфанд [и др.] // *Анналы хирургии.*— 2015.— № 4.— С. 12—26.— Библиогр.: 22 назв.
- Комбинированная терапия множественно- и чрезвычайно устойчивых грамотрицательных инфекций: современное состояние проблемы / Н. В. Соловей [и др.] // *Клинич. инфектология и паразитология.*— 2014.— Спецвыпуск.— С. 155—179.— Библиогр.: 123 назв.
- Кулабухов В. В.** Сравнительная оценка эффективности антибактериальной терапии MRSA-ассоциированной инфекции мягких тканей / В. В. Кулабухов, А. Н. Кудрявцев, А. Г. Чижов // *Мед. совет.*— 2014.— № 8.— С. 60—63.— Библиогр.: 6 назв.
- Обзор рекомендаций Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням «Обновление гайда по терапии *Clostridium difficile*-ассоциированных инфекций» / И. А. Карпов [и др.] // *Клинич. инфектология и паразитология.*— 2014.— Спецвыпуск.— С. 6—31.— Библиогр.: 69 назв.
- Палковский О. Л.** Проблемы терапии нозокомиальной энтерококковой инфекции (обзор литературы) / О. Л. Палковский, Л. А. Алексеева, И. С. Шиманов // *Пробл. здоровья и экологии.*— 2015.— № 4.— С. 4—8.— Библиогр.: 12 назв.

¹О. Н. ШИШКО, ²О. С. СПИРИДОНОВА

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОЙ НЕЙРОСЕТИ В ДИАГНОСТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ И ПРЕДИАБЕТА

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
²Минский городской клинический онкологический диспансер, Минск, Беларусь

Цель исследования. Провести обучение искусственной нейросети (ИНС) на основании созданной базы данных пациентов с предиабетом, сахарным диабетом 2-го типа (СД2), СД2 в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС), избыточной массой тела и ожирением I степени и практически здоровых лиц на основании данных, включающих традиционные факторы риска развития СД2 и ИБС, а также показателей прооксидантно-антиоксидантного статуса и микроциркуляции бульбарной конъюнктивы.

Материал и методы. Сформирована новая конфигурация ИНС со следующими параметрами: количество входов — 38, равное количеству диагностических параметров, анализируя которые нейросеть принимает решение, количество выходных нейронов — 5, равное количеству групп, по которым необходимо классифицировать пациентов. Для обучения ИНС сформирована репрезентативная обучающая выборка, состоящая из 251 пациента с уже поставленным врачом диагнозом и обследованного по практически всем диагностическим параметрам, подающимся на вход нейросети.

Результаты. На вход подается таблица с ранее классифицированной обучающей выборкой, содержащая 5 групп пациентов, обследованных по диагностическим параметрам, включенным для обучения ИНС. При предъявлении на вход векторов различных классов пациентов (0, 1, 2, 3, 4) на выходе будет получена диаграмма вероятностей принадлежности данного вектора к определенному классу. При обучении ИНС можно проводить контроль правильности принадлежности входного образца определенному классу, а также отклонений. По диаграмме состояния нейросети можно определить соответствие уровней сигналов на выходном состоянии ИНС реальным вероятностям принадлежности образца к определенному классу. В процессе обучения ИНС по базе данных включенных в исследование пациентов также были выявлены отклонения общим числом 4.

Заключение. Характеристики, включенные для обучения ИНС, позволяют классифицировать пациентов по группам предиабета, СД2, СД2 в сочетании с ИБС и избыточной массой тела или ожирением I степени. Определение отклонений при классификации пациента позволяет, вероятно, отнести его в группу с высоким риском развития предиабета, СД2, СД2 в сочетании с ИБС и избыточной массой тела или ожирением I степени.

Ключевые слова: искусственная нейросеть, предиабет, сахарный диабет 2-го типа.

USE OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORK FOR DIAGNOSIS OF TYPE 2 DIABETES, ITS COMPLICATIONS, AND PREDIABETES

Objective. To train the artificial neural network (ANN) basing on the data of patients with prediabetes, type 2 diabetes (T2D), T2D and concomitant CHD, overweight and obesity gr. 1 and practically healthy people using the set of criteria including the traditional risk factors of T2D and CHD as well as the factors of oxidative stress and microcirculation of bulbar conjunctiva.

Materials and methods. A new form of ANN with the following criteria was realized: the number of entrances — 38 (the number of diagnostic criteria that help ANN to adopt a decision), the number of exit criteria — 5 (the number of groups according to which the patient should be classified). A representative sample including 251 patients with the verified disease and examined by all diagnostic criteria was formed for the ANN training.

Results. The table with already classified training sample was given to the entrance. This training sample included five groups examined by all criteria that were included for the ANN training. When vectors of different classes (0, 1, 2, 3, 4) are given to the entrance on the exit the probability diagram of the vector belonging to the certain class shall be received. While the ANN training, it is possible to check the accuracy of the entrance sample belonging to the certain class as well as the deviations. Considering the ANN diagram state it is possible to determine the correspondence between the signals strength on the entrance condition of ANN and the real-life probability of the sample belonging to the certain class. Four deviations have been identified during the ANN training.

Conclusion. Criteria included for the ANN training allow classify patients as belonging to the prediabetes group, to the T2D, T2D, and CHD groups, to the overweight and obesity gr. 1 groups. Determination of deviations while classifying a patient probably allows refer the patient to the group a high-risk for prediabetes, T2D, T2D accompanied by CHD and overweight or obesity gr. 1.

Keywords: artificial neural network, prediabetes, type 2 diabetes.

HEALTHCARE. 2016; 7: 19—25.

USE OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORK FOR DIAGNOSIS OF TYPE 2 DIABETES, ITS COMPLICATIONS, AND PREDIABETES

O. N. Shishko, O. S. Spiridonova

Выявление факторов риска развития и прогрессирования заболевания и его осложнений представляет собой трудоемкий процесс. Важным является определение предикторных показателей, их объединение и применение моделей, которые позволяют в совокупности оценивать данные факторы и проводить прогноз относительно конкретного пациента. В последнее время все более широкое распространение получают искусственные нейронные сети (ИНС) [1]. Описано их применение для диагностики острого панкреатита, рака поджелудочной железы, рака грудной железы [2—4], аритмий по данным ЭКГ [5], риска инфаркта миокарда [6], метаболического синдрома [7—9]. ИНС облегчают данную задачу и минимизируют вероятность ошибки, а также позволяют уменьшить затраченное на диагностику время [10]. Порой надежность моделей прогноза может быть ограничена их низкой чувствительностью и специфичностью, в таком случае выявление пациентов с высоким риском становится резко ограниченным [11]. В модели ИНС больше прогностических возможностей, так как они позволяют проводить исследование нелинейных зависимостей и взаимодействий между предикторами, особенно если данные представляют собой непрерывные значения [12]. Технические возможности ИНС являются большим преимуществом по сравнению с традиционными многофакторными моделями [13].

Обучение ИНС происходит на совокупности заранее подготовленных данных, после чего программа строит прогностическую модель. Также в качестве результата отражается сведенная к минимуму ошибка, когда происходит сравнение с известным или ожидаемым исходом. Оценка работоспособности модели проводится по определению положительных результатов. Уже обученные ИНС могут классифицировать каждого нового пациента. В этом заключается принципиальное отличие ИНС от других предложенных прогностических моделей, где новый индивид (пациент) относится к той группе, где отмечается больше всего сходных параметров [13]. Преимуществом является не только их прогностическая точность и номинальная мощность нагрузки, но и способность к генерализации по сравнению с традиционными регрессионными моделями данных.

В диабетологии есть данные о применении ИНС для диагностики диабетической ретинопатии, где метод показал хорошие результаты: с чувствительностью 90% и специфичностью 100% [14]. G. G. Gardner и соавт. также получили положительные результаты, их показатели чувствительности и специфичности метода составили 88,4% и 83,5% соответственно [15].

В литературе нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушение гликемии натощак (НГН) нередко объединяются понятием «предиабет». В последние годы отмечается ренессанс использования данного термина, что обусловлено применением для диагностики сахарного диабета 2-го типа (СД2) уровня HbA1c, не позволяющего дифференцировать НТГ и НГН. Тем не менее выявление пациентов с предиабетом имеет принципиальное значение по нескольким причинам. Во-первых, это динамическое наблюдение и возможность своевременного проведения профилактических мероприятий для предупреждения развития СД2. Во-вторых, это ранняя диагностика сосудистых осложнений.

Ожирение является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 [14]. На фоне ожирения усиливаются адипокиноассоциированные процессы воспаления, инициируются метаболические и гомеостатические механизмы, усиливающие процессы атерогенеза [16—18]. Ассоциация СД2 с ожирением обуславливает развитие инсулинорезистентности, активацию маркеров воспаления, что усугубляет развитие сердечно-сосудистых заболеваний и микроангиопатий [19].

Известно, что одним из инициирующих механизмов развития диабетических осложнений является развитие оксидативного стресса (ОС) за счет нарушения функции клеток с последующим снижением их количества и развития дисфункции органов [20]. Такой обобщенный механизм описывает нарушения функций всех органов и тканей на фоне колебаний гликемии при СД и предиабете.

Актуальность изучения микроциркуляции обусловлена тем, что изменения, возникающие в микрососудах, приводят к нарушению питания тканей и в конечном итоге к снижению их функциональных способностей на уровне органов и систем. Изменение микроциркуляции может быть следствием предшествующих функциональных нарушений, например, повы-

нения внутрикапиллярного давления, изменения кровотока и проницаемости сосудов [21]. Данной системе принадлежит важная роль в поддержании сосудистого и тканевого гомеостаза. При ее изменении нарушаются и все выполняемые ею функции, а именно: транспорт и обмен веществ, снижается защитная роль, уменьшается способность тканей к регенерации и восстановлению [23, 24]. Наиболее информативным методом изучения микроциркуляции является биомикроскопия конъюнктивы глаза, поскольку позволяет визуализировать все структуры микроциркуляторного русла и выявить компоненты, в наибольшей степени подверженные изменениям. Компонентное изучение микроциркуляторного русла важно и для практической медицины, так как при выявлении изменений структуры микрососудов или кровотока можно выбирать направленные методы их коррекции.

В рутинной практике одновременное объединение уже известных факторов, ассоциированных с развитием СД2, и осложнений заболевания с показателями ОС и изменениями микроциркуляции не представляется возможным без использования автоматизированной системы. Это позволяют сделать ИНС. Целью данной работы являлось создание базы данных для обучения ИНС для последующего ее применения в диагностике СД2 и предиабета.

Материал и методы

Для обучения ИНС сформированы 5 групп исследования: 0 — 65 пациентов с предиабетом (НТГ и НГН); 1 — 41 пациент с СД2, 2 — 48 пациентов с СД2 в сочетании с ИБС; 3 — 57 пациентов с избыточной массой тела или

ожирением I степени; 4 — 41 практически здоровый человек. Общая характеристика групп представлена в таблице, где даны параметры, также использованные для обучения ИНС.

Для определения состояния прооксидантно-антиоксидантного статуса с использованием специальных биохимических методик проводили определение активности ферментов: супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы, а также концентрации продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС), восстановленного глутатиона (GSH), окисленного глутатиона (GSSG), а также суммарную антиоксидантную активность плазмы (АОА).

Исследование микроциркуляции осуществляли с использованием метода компьютеризированной конъюнктивальной биомикроскопии [25]. Характер нарушений микроциркуляции бульбарной конъюнктивы определяли по следующим показателям: сосудистые изменения (микроаневризмы, артериоловеноулярные анастомозы, соотношение диаметра артериол и соответствующих венул, неравномерность калибра сосудов, количество функционирующих капилляров, извитость сосудов, сетевидная структура микрососудистого русла, веноулярные саккуляции, клубочки), внесосудистые изменения (внесосудистые отложения, микрогеморрагии, периваскулярный отек) и внутрисосудистые изменения (микротромбоз и сладж-феномен в артериолах, венулах и капиллярах). Результаты оценивали в баллах, где наибольшему баллу соответствовало наиболее выраженное изменение.

В рамках данной работы создана программа поддержки принятия решения (ПППР), по-

Общая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа 0	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Возраст, лет	47,57±7,82	49,61±6,86	54,58±5,53*	46,38±8,77	49,38±8,06
Муж./жен.	23/40	21/20	36/12	17/32	20/21
ИМТ, кг/м ²	29,22±3,64*	30,53±4,03*	30,21±3,49*	29,51±2,68*	23,46±1,63
Триглицериды, ммоль/л	1,69 [1,38—2,09]*	1,69 [1,05—2,20]*	1,65 [1,18—2,44]*	1,40 [0,96—1,89]	1,40 [0,96—1,89]
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,77 [0,63—0,95]*	0,77 [0,48—1,01]	0,75 [0,54—1,11]*	0,64 [0,44—0,97]	0,64 [0,44—0,97]
ХС ЛПВП, ммоль/л	4,47 [3,71—5,04]	3,69 [2,93—4,78]	2,13 [1,84—3,35]	4,43 [3,51—5,23]	4,27 [3,26—5,11]
НbA1c, %	5,67 [5,37—5,90]	6,80 [5,50—7,10]*	5,40 [5,20—5,50]	5,25 [5,10—5,50]	5,25 [5,10—5,50]

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

*Статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в группе 4 (p<0,05).

звляющая по набору диагностических параметров относить пациента к определенной группе. В основе работы ПППР использована модель ИНС. Функционирование и процесс обучения ИНС основывается на принципах передачи сигналов между нейронами головного мозга. Нейроны представляют собой ячейки, содержащие определенные числовые значения параметров, которые, по мнению исследователя, важны для классификации образца в определенную группу. К каждому нейрону (ячейке) подходит несколько синапсов от других нейронов (ячеек), которые могут обладать как возбуждающим, так и тормозящим эффектом. От каждого нейрона (ячейки) отходит аксон.

Для решения поставленных задач сформирована новая конфигурация ИНС со следующими параметрами: количество входов — 38 (количество диагностических параметров, анализируя которые нейросеть принимает решение), количество выходных нейронов — 5 (количество групп, по которым необходимо классифицировать пациентов), количество слоев — 2. Для обучения ИНС сформирована репрезентативная обучающая выборка, состоящая из 251 пациента с уже поставленным врачом диагнозом, и обследованным по практически всем диагностическим параметрам, подающимся на вход нейросети.

В процессе обучения на вход нейросети подавались данные пациентов, входящих в классифицированную обучающую выборку, правильное состояние выходных нейронов при этом соответствовало появлению максимального сигнала на нейроне, позволяющего отнести пациента именно к той группе, в которую он был включен согласно врачебному заключению. На выходе можно получить диаграмму, на которой представлен результат принадлежности образца к определенному классу. При обучении ИНС можно проводить контроль правильности принадлежности входного образца определенному классу, а также отклонений. Под ними понимают результат, когда программа выдает принадлежность образца к классу или нескольким классам, к которым исследователь при создании обучающей выборки его не относил.

Результаты и обсуждение

Для обучения ИНС были приняты во внимание наиболее значимые результаты, полученные при анализе данных прооксидантно-анти-

оксидантного статуса и изменений микроциркуляции. Совокупность этих признаков формирует вектор (иначе говоря, это определенный пациент с набором признаков). Чтобы установить принадлежность пациента к определенному классу (то есть наличие у него определенного заболевания), необходимо предварительно его обследовать, чтобы получить те данные, которые внесены для обучения ИНС. Из показателей, характеризующих состояние микроциркуляции, использованы: количество функционирующих капилляров, периваскулярный отек, соотношение диаметра артериол и соответствующих венул, артериоло-венулярные анастомозы, сетевидная структура микрососудистого русла, неравномерность калибра, меандрическая извитость венул и капилляров и сладж в венулах, капиллярах и артериолах. В качестве параметров, характеризующих прооксидантно-антиоксидантный статус, использовали активность СОД, КАТ, ГП, ГР, концентрации GSSG, GSH и ТБКРС. Для получения более значимой и полной информации учитывались и стандартные факторы риска развития СД2, ИБС, а именно — возраст, пол, наследственность по анамнестическим данным по СД, ИБС, артериальной гипертензии (АГ), курение, наличие АГ или постоянный прием гипотензивных препаратов, ИМТ, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Важным компонентом, характеризующим степень компенсации углеводного обмена, является гликированный гемоглобин, значения которого также включены для обучения ИНС. Ретинопатия и нарушение функции почек являются предикторами развития и усугубления течения ИБС у пациентов с СД, поэтому результаты осмотра с фундус-линзой, а также СКФ по Кокрофту — Голту включены в критерии для формирования вектора.

Программа для обучения ИНС написана в среде Delphi 7. На вход подается таблица с ранее классифицированной обучающей выборкой, содержащая 5 групп пациентов с диагностическими параметрами, указанными выше. При обучении ИНС при предъявлении на вход векторов различных классов (группы (классы) пациентов — 0, 1, 2, 3, 4) на выходе будет получена диаграмма вероятностей принадлежности данного вектора к определенному классу. Вектором в данном случае является определенный пациент из классифицированной обучающей выборки со значениями координат в прост-

ранстве, равными значению всех снятых с него диагностических параметров, которые подаются на входы нейросети.

При обучении ИНС можно проводить контроль правильности принадлежности входного образца определенному классу, а также отклонений. Было бы полезно оценить по диаграмме состояния нейросети соответствие между уровнями сигналов на выходном состоянии ИНС и реальным вероятностям принадлежности образца к определенному классу.

При предъявлении на вход НС вектора 0-го класса на выходе при правильном обучении НС будет получена диаграмма вероятностей с наибольшим значением у этого класса. Для векторов 1-, 2-, 3- и 4-го классов — с наибольшим

значением вероятностей у 1, 2, 3 и 4-го классов соответственно. Наглядные результаты представлены на рис. 1.

При обучении ИНС возникает необходимость проверки правильности полученных результатов, поскольку существует вероятность отклонения в работе системы и отнесения пациента к другой группе. В процессе обучения ИНС по базе данных включенных в исследование пациентов также были выявлены отклонения общим числом 4. Примеры таких отклонений в результате обучения программы представлены на рис. 2.

Наблюдаемые отклонения заставляют задуматься о наличии у таких пациентов факторов, которые позволяют программе отнести их к

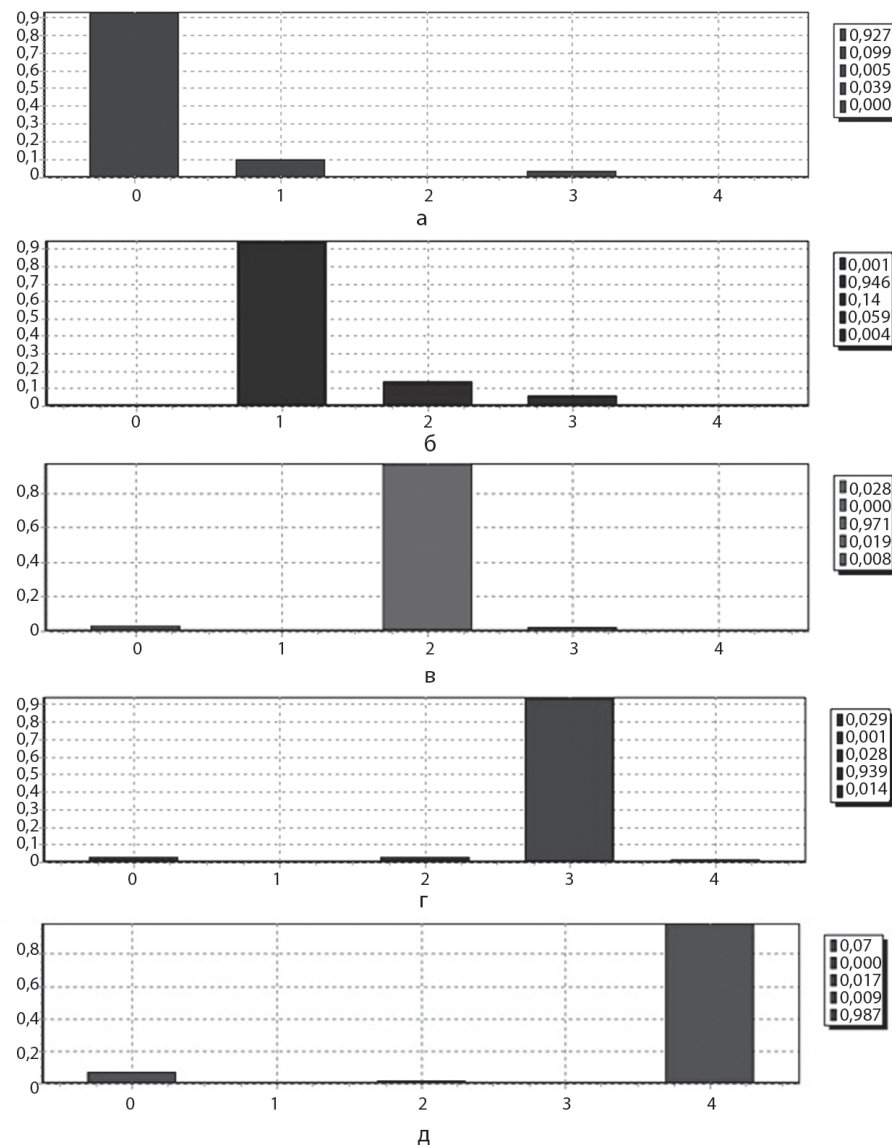


Рис. 1. Результаты обучения нейросети у пациентов: а — с предиабетом; б — с СД2; в — с СД2 в сочетании с ИБС; г — с избыточной массой тела или ожирением I степени; д — практически здоровые лица

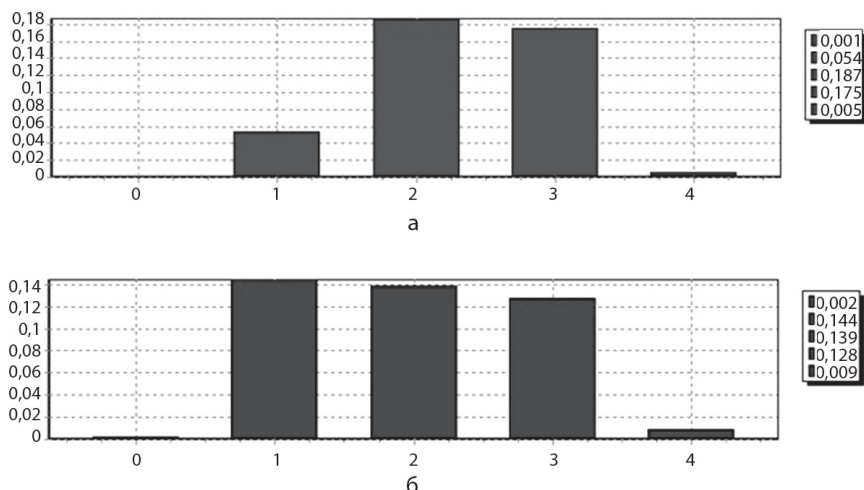


Рис. 2. Отклонения при обучении ИНС: а — пример 1; б — пример 2

другим классам. На примере 1 (рис. 2, а) видно, что пациента, который первоначально был отнесен к группе с НГН, ИНС практически с одинаковой вероятностью определила либо к группе СД2 в сочетании с ИБС, либо к группе с избыточной массой тела или ожирением. Анализ данных пациента показал, что, возможно, выраженные изменения микроциркуляции, а именно уменьшение числа функционирующих капилляров, увеличение артериоло-венулярных анастомозов, сладж-образование в венулах и капиллярах, а также наличие признаков непролиферативной ретинопатии, позволяющей автоматизированной системе отнести пациента к другим группам. В клинической практике, вероятно, этот пациент подлежит тщательному мониторингованию, и, при необходимости, своевременному лечению формирующихся осложнений нарушений углеводного обмена (НУО) и АГ.

Следующее отклонение также было обнаружено у пациентов с НГН, программа это отражает, как показано на рис. 2, б.

Как видно, пациент, как и в примере 1 из группы НГН, практически с одинаковой долей вероятности отнесен в классы 1, 2, 3. При анализе критериев, включенных для обучения ИНС, определены выраженные изменения микроциркуляции: уменьшение числа функционирующих капилляров, увеличение числа артериоло-венулярных анастомозов, сладж-образование в венулах, капиллярах и артериолах, микротромбозы в капиллярах, также у данного пациента отмечено ожирение I степени (ИМТ — 30,4 кг/м²), отягощенная наследственность по АГ, пациент курит. Многие из перечисленных критериев характерны как для пациентов с СД2, так и с ожи-

рением, что и не позволило программе отнести его только к группе НГН.

Еще одно отклонение зарегистрировано при отнесении программой пациента с НТГ с равной долей вероятности к группе с предиабетом и с СД2. В данном случае наиболее значимые изменения выражались в сильном уменьшении числа функционирующих капилляров, наличии отягощенной наследственности по АГ, ИБС и СД2, кроме того, пациент курит. Сходные изменения были и у пациента с НТГ, то есть из группы предиабета.

Таким образом, отклонения в работе программы, выявлены у пациентов с предиабетом, то есть с НГН и НТГ. С одной стороны, это заставляет продолжить поиск наиболее типичных изменений именно при наличии предиабета, а с другой — позволяет отнести этих пациентов в группу пристального наблюдения, так как у них присутствуют признаки, более характерные для СД2.

Выбор модели ИНС для решения задач, поставленных в работе, был сделан в связи с тем, что в процессе обучения нейронная сеть способна выявлять сложные зависимости между входными и выходными данными, а также обобщать их. Это значит, что в случае успешного обучения сеть сможет вернуть верный результат на основании отсутствующих в обучающей выборке данных, а также неполных и/или «зашумленных», частично искаженных. Таким образом, применение ИНС позволяет классифицировать пациентов по диагностическим параметрам, характерным для определенного заболевания, что, в свою очередь, дает возможность выявить группы повышенного риска прогресси-

рования сердечно-сосудистой патологии и нарушений углеводного обмена.

Выводы

1. Совокупность всех 38 характеристик, включенных для обучения ИНС, позволяет классифицировать пациентов по группам предиабета, СД2, СД2 в сочетании с ИБС и избыточной массой тела или ожирением I степени.

2. Определение отклонений при классификации пациента позволяет отнести его в группу с высоким риском развития предиабета, СД2, СД2 в сочетании с ИБС и избыточной массы тела или ожирением I степени.

3. ИНС являются полезной опцией, позволяющей при большом наборе критериев классифицировать пациента по имеющимся изменениям определенных параметров, что сокращает время на диагностику заболевания и его осложнений и минимизирует вероятность несвоевременной диагностики заболевания или его осложнений.

Контактная информация:

Шишко Ольга Николаевна — ассистент кафедры эндокринологии. Белорусский государственный медицинский университет. 220013, г. Минск, пр. Независимости, 64; тел. +375 29 614-58-26.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. Н. Ш.

Сбор и обработка материала: О. Н. Ш.

Написание текста: О. Н. Ш.

Редактирование: О. Н. Ш., О. С. С.

Написание компьютерной программы: О. Н. Ш., О. С. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- DeLeo J. M. Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 1996; 49: 1225—31.
- Andersson B., Andersson R., Ohlsson M., et al. Prediction of severe acute pancreatitis at admission to hospital using artificial neural networks. *Pancreatology.* 2011; 11: 328—35.
- Gorunescu F., Gorunescu M., Saftoiu A., et al. Competitive/collaborative neural computing system for medical diagnosis in pancreatic cancer detection. *Expert. Syst.* 2011; 28(1): 33—44.
- Kalteh A. A., Zerbakhsh P., Jirabadi M., et al. A research about breast cancer detection using different neural networks and K-MICA algorithm. *J. Cancer Res. Ther.* 2013; 9(3): 456—66.
- Gao D., Madden M., Chambers D., et al. ANN classifier for ECG arrhythmia diagnostic system: a comparison study. In: *Proc. IEEE intconference on neural networks.* 2005; 4: 2383—8.
- Patil S. B., Kumaraswamy Y. S. Intelligent and Effective Heart Attack Prediction System Using Data Mining and Artificial Neural Network. *Eur. J. Sci. Res.* 2009; 31(4): 642—56.
- Hirose H., Takayama T., Hozawa S., et al. Prediction of metabolic syndrome using artificial neural network system based on clinical data including insulin resistance index and serum adiponectin. *Comput. Biol. Med.* 2011; 41: 1051—6.
- Lin C. C., Bai Y. M., Chen J. Y., et al. Easy and low-cost identification of metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotics: artificial neural network and logistic regression models. *J. Clin. Psychiatry.* 2010; 71(3): 225—34.
- Kupusinaca A., Stokicb E., Doroslovacki R. Predicting body fat percentage based on gender, age and BMI by using artificial neural networks. *Computer methods and programs in biomedicine.* 2014; 113(2): 610—9.
- Belciug S., Gorunescu F. Error-correction learning for artificial neural networks using the Bayesian paradigm. Application to automated medical diagnosis. *J. Biomed. Inform.* 2014; 52: 329—37.
- Rose G. Observations, predictions and decisions assessing cardiovascular risk assessment. *Int. J. Epidemiol.* 2004; 33: 235—9.
- Altman D. G. Categorizing continuous variables. *Br J. Cancer.* 1991; 24: 964—75.
- DeLeo J. M. Artificial neural networks. Opening the black box. *Cancer.* 2001; 91: 1615—35.
- Yu W. L., Aharya U. R., Venkatesh Y. V., et al. Identification of different stages of diabetic retinopathy using retinal optical images. *Inf. Sci.* 2008; 178: 106—21.
- Gardner G. G., Keating D., Williamson T. H., et al. Automatic detection of diabetic retinopathy using an artificial neural network: a screening tool. *Br. J. Ophthalmol.* 1996; 80(11): 940—4.
- Despres J. P. Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J. Endocrinol. Invest.* 2006; 29 (Suppl. 3): 77—82.
- Berg A. H., Scherer P. E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2005; 96: 939—49.
- Stokic E., Tomic-Naglic D., Deric M., et al. Therapeutic options for treatment of cardiometabolic risk. *Med. Pregl.* 2009; 62 (Suppl. 3): 54—8.
- Tabak G. A. Prediabetes: a high risk-state for diabetes development. *The Lancet.* 2012; 379: 2279—90.
- Maritim A. C., Sanders R. A., Watkins J. B. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2003; 17: 24—38.
- UK Prospective Diabetes Study. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their associations with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res.* 1990; 13: 1—11.
- Brooks B. A., McLennan S. V., Twigg S. M., et al. Detection and characterisation of microcirculatory abnormalities in the skin of diabetic patients with microvascular complications. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2008; 5(1): 5—30.
- Tooke J. E. Microvascular function in human diabetes. *Diabetes.* 1995; 44: 721—6.
- Sandeman D. D., Pym C., Green E. M., et al. Microvascular vasodilation in feet newly diagnosed non-insulin dependent diabetic patients. *BMJ.* 1991; 302: 1122—3.
- Малая Л. Т., Микляев И. Ю., Кравчун П. Г. Микроциркуляция в кардиологии. Харьков: Выща школа; 1977. 232 с.

Поступила 19.05.16.



В. Б. СМЫЧЁК, Л. Г. КАЗАК, И. Я. ЧАПКО, Д. С. КАЗАКЕВИЧ

ОЦЕНКА УТРАТЫ ОБЩЕЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ В ПРАКТИКЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Разработана новая модель установления инвалидности, включающая установление трех групп инвалидности, а также система оценки степени утраты общей трудоспособности. В рамках модели разработаны количественные критерии оценки степени утраты общей трудоспособности пациентов с последствиями заболеваний и травм. Использование критериев оценки степени утраты общей трудоспособности у пациентов с одной и той же группой инвалидности позволяет в различной мере устанавливать степень утраты общей трудоспособности, что способствует более точной дифференцировке степени социальной недостаточности (инвалидности).

Ключевые слова: инвалидность, медицинская экспертиза, трудоспособность.

EVALUATION OF GENERAL WORKING CAPACITY LOSS IN DISABILITY EXAMINATION

A new model for establishing disability including establishment of three groups of disability as well as the system for assessing the degree of the general ability to work loss (in percent) has been developed. The model includes quantitative criteria for assessing the degree of the general work capacity loss in patients with diseases or injuries consequences. Using of the criteria for assessing the degree of the general work capacity loss in patients with the same group of disability allows establishing various degrees of the general capacity for work loss thus contributing to a more precise differentiation of the social handicap (disability) degrees.

Key words: disability, medical expertise, ability to work.

HEALTHCARE. 2016; 7: 26—30.

EVALUATION OF GENERAL WORKING CAPACITY LOSS IN DISABILITY EXAMINATION

V. B. Smychek, L. G. Kazak, I. Ya. Chapko, D. S. Kazakevich

Существующая в Республике Беларусь система установления инвалидности предусматривает определение в установленном законодательством порядке потребности освидетельствуемого лица (пациента со стойким и длительным расстройством здоровья) в мерах социальной защиты, включая реабилитацию, на основе оценки имеющихся ограничений жизнедеятельности, вызванных нарушением здоровья со стойким расстройством функций организма, с установлением трех групп инвалидности (в зависимости от степени выраженности нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности) и степени утраты профессиональной трудоспособности (в процентах) отдельным категориям освидетельствуемых пациентов [1—3]. Процент утраты профессиональной трудоспособности определяется специалистами медико-реабилитационных экспертных комиссий (МРЭК) при заболеваниях, травмах в результате несчастных случаев на производстве и при профессиональных заболеваниях, при определении ин-

валидности в случаях связи заболеваний с аварией на Чернобыльской АЭС, а также по определению суда. Степень утраты профессиональной трудоспособности устанавливается в процентах на момент освидетельствования потерпевшего исходя из оценки способности осуществлять профессиональную деятельность [4].

Одновременно с установлением степени утраты профессиональной трудоспособности МРЭК при наличии оснований устанавливает инвалидность, нуждаемость потерпевшего в медицинской, социальной и профессиональной реабилитации.

В случае полной утраты профессиональной трудоспособности вследствие резко выраженного нарушения функций организма при наличии абсолютных противопоказаний для выполнения любых видов профессиональной деятельности даже в специально созданных условиях пациенту устанавливается степень утраты профессиональной трудоспособности от 91 до 100% (как правило, в этих случаях определяется 1-я группа инвалидности).

Если вследствие выраженного нарушения функций организма пациент может выполнять работу лишь в специально созданных условиях, устанавливается степень утраты профессиональной трудоспособности от 61 до 90% (как правило, в этих случаях определяется 2-я группа инвалидности).

Если пациент вследствие несчастного случая на производстве или профессионального заболевания может в обычных производственных условиях продолжать профессиональную деятельность с выраженным снижением квалификации либо с уменьшением объема выполняемой работы или если он утратил способность продолжать профессиональную деятельность вследствие умеренного нарушения функций организма, но может в обычных производственных условиях выполнять профессиональную деятельность более низкой квалификации, устанавливается степень утраты профессиональной трудоспособности от 25 до 60% (как правило, в этих случаях определяется 3-я группа инвалидности).

Если же пациент может продолжать профессиональную деятельность с умеренным или незначительным снижением квалификации либо с уменьшением объема выполняемой работы, либо при изменении условий труда, влекущих снижение заработка, или если выполнение его профессиональной деятельности требует большего напряжения, чем прежде, устанавливается степень утраты профессиональной трудоспособности от 10 до 24% (как правило, в этих случаях группа инвалидности не определяется).

Однако не во всех случаях можно установить степень утраты профессиональной трудоспособности: детям и подросткам, инвалидам молодого возраста, не получившим специального профессионального образования, лицам, в силу различных жизненных обстоятельств не работающим продолжительное время. В то же время специалисты-эксперты вынуждены оценивать степень утраты трудоспособности у данной категории лиц в различных случаях, требующих материально-страхового возмещения: дорожно-транспортные происшествия, насильственные действия третьих лиц с нанесением тяжкого вреда здоровью и др. С другой стороны, к специалистам МРЭК часто обращаются с претензиями инвалиды, что при одной и той же группе инвалидности выплачивается одинаковая пенсия, а степень тяжести последствий болезни различная. И данные претензии зачастую

туют обоснованы, так как дифференцировка по трем группам инвалидности не может полностью учесть все нюансы последствий болезни и их влияние на адаптированность пациента в социальной и профессиональной среде.

Вместе с тем дальнейшее развитие системы медико-социальной экспертизы, унификация законодательства в области медицинской экспертизы и государственного социального страхования в рамках Содружества Независимых Государств (СНГ) и стран Европы требует совершенствования модели инвалидности с установлением наряду с тяжестью (группа инвалидности) степени утраты общей трудоспособности. Данная модель установления инвалидности приобретает все большую практическую распространенность как в европейских государствах (Германия, Франция), так и на постсоветском пространстве (Россия, Литва, Армения) [1—3].

В ходе реализации задания отраслевой научно-технической программы «Экспертно-реабилитационные технологии» разработана новая модель установления инвалидности, включающая как традиционное установление трех групп инвалидности, так и систему оценки степени утраты общей трудоспособности (в процентах). В рамках модели разработаны количественные критерии оценки степени утраты общей трудоспособности у пациентов с последствиями заболеваний и травм.

В изменяющейся модели определения инвалидности внимание акцентируется на определении всем освидетельствуемым МРЭК пациентам процентов утраты общей трудоспособности (наряду с сохраняющимся традиционным определением трех групп инвалидности).

Общая трудоспособность — это способность к выполнению широкого круга простейших трудовых процессов, как правило, ограниченных бытовыми нуждами, которые относятся к категории самообслуживания.

Исходя из данного определения при оценке общей трудоспособности освидетельствование проводится по двум составляющим: способность к самообслуживанию и способность к осуществлению действий по ведению быта. В отличие от общей трудоспособности, профессиональная трудоспособность — это способность человека работать в условиях производства или службы. При этом имеется в виду труд как физический, так и умственный, как квалифицированный, так и неквалифицированный.

Профессиональная трудоспособность — это возможность выполнения определенного объема и качества работы по конкретной профессии (специальности), по которой осуществляется основная трудовая деятельность.

Критерием оценки утраты общей трудоспособности является снижение способности к выполнению широкого круга простейших трудовых процессов, как правило, ограниченных бытовыми нуждами (самостоятельное передвижение, приготовление пищи, сохранение в порядке жилья, имущества, одежды, осуществление ухода за животными и другие, которые относятся к категории самообслуживания) и (или) любых видов неквалифицированного труда. Способность к самообслуживанию — это способность самостоятельно справляться с основными физиологическими потребностями, выполнять повседневную бытовую деятельность и сохранять навыки личной гигиены, обеспечивающая эффективное независимое (в соответствии с возрастными особенностями) существование в окружающей среде.

Медицинская экспертиза на предмет оценки степени утраты общей трудоспособности осуществляется в соответствии с законодательством Республики Беларусь.

Определение степени утраты общей трудоспособности включает интегрированную клинко-функциональную характеристику стойких нарушений функций органов и систем организма, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приведенную в соответствие с критериями и параметрами оценки указанных нарушений, для чего необходимо определить: степень выраженности указанных нарушений; характер и тяжесть течения заболевания, активность патологического процесса; иные показатели, оказывающие влияние на состояние общей трудоспособности пациента [5].

При определении степени утраты общей трудоспособности оценивают следующие нарушения функций организма: психические (восприятие, внимание, память, мышление, интеллект, эмоции, воля, сознание, поведение, психомоторные функции); языковые и речевые (нарушение устной (ринолалия, дизартрия, заикание, алалия, афазия), а также письменная (дисграфия, дислексия), вербальная и невербальная речь, нарушение голосообразования и прочие; сенсорные (зрение, слух, обоняние, осязание, тактильная, болевая, температурная и другие виды чувствительности); статодинамические

(двигательные функции головы, туловища, конечностей, статика, координация движений); кровообращение, дыхание, пищеварение, выделение, кроветворение, обмен веществ и энергии, внутренняя секреция, иммунитет; нарушения, обусловленные физическим уродством (деформации лица, головы, туловища, конечностей, приводящие к внешнему уродству, аномальные отверстия пищеварительного, мочевыделительного, дыхательного трактов, нарушение размеров тела).

Оценка степени утраты общей трудоспособности у пациентов при наличии нескольких заболеваний (травм) определяется отдельно и индивидуально в отношении каждого заболевания (травмы).

Количественная оценка степени утраты общей трудоспособности заключается в определении утраты общей трудоспособности, устанавливаемой в процентах в диапазоне от 5 до 100%, с минимальным шагом в 5% (в некоторых случаях 10%). Степень утраты общей трудоспособности при острых заболеваниях и травмах и (или) в период временной нетрудоспособности оценивается как 100%.

При наличии нескольких стойких нарушений функций органов и систем организма, каждое из которых оценивается отдельно в процентах, данные нарушения ранжируются по степени выраженности. Выбирается максимально выраженное в процентах функциональное нарушение и устанавливается ссылка на пункт клинко-функциональной характеристики нарушений и соответствующую степень утраты общей трудоспособности, установленную в связи с данным нарушением.

В случае установления факта взаимоотягощающего влияния иных нарушений со стороны взаимосвязанных систем организма пациента на степень выраженности максимального функционального нарушения устанавливается ссылка на соответствующий пункт (пункты) и проводится совокупная оценка степени функциональных нарушений. При наличии указанного влияния совокупная оценка степени нарушения функций органов и систем организма человека в процентном выражении может быть выше максимально выраженного нарушения функций организма, но не более чем на 10%.

При этом наиболее типичные случаи взаимоотягощающего влияния учтены и указаны в процентах в клинко-функциональной характеристике стойких функциональных нарушений, воз-

никших у пациента в связи с заболеванием, последствиями травм или дефектами [5].

В случае, если у пациента диагностируются функциональные нарушения разной степени выраженности со стороны иных органов и систем организма, не оказывающие взаимоотягочающего влияния на степень выраженности друг друга, данные нарушения в расчет не включаются, их суммарная оценка не проводится. При оценке нарушений функции органов и систем использовано ранжирование медицинских критериев последствий заболеваний и травм по четырем степеням (функциональные классы — ФК): 1-я степень нарушений — легкие (незначительно выраженные) нарушения функции (ФК 1); 2-я степень нарушений — умеренные (умеренно выраженные) (ФК 2); 3-я степень нарушений — выраженные (ФК 3); 4-я степень нарушений — резко выраженные (ФК 4).

При комплексной оценке различных показателей, характеризующих степень ограничения основных категорий (критерии) жизнедеятельности человека (используемых при установлении инвалидности), выделяют пять функциональных классов их количественной выраженности (в процентах) — от полной нормы (0%) до резкого ограничения той или иной способности (100%): ФК 0 — отсутствие нарушений жизнедеятельности или незначительные (0—4%); ФК 1 — легкое нарушение жизнедеятельности (5—24%); ФК 2 — умеренно выраженное (25—60%); ФК 3 — выраженное (61—90%); ФК 4 — резко выраженное (91—100%) [4, 5].

Разработанная система оценки с определением степени выраженности утраты общей трудоспособности соответствует степени ограничений жизнедеятельности согласно законодательству Республики Беларусь. Выделены 4 степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, соотношенные с тяжестью инвалидности: 1-я степень — стойкие легкие (незначительные) нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 5 до 39% утраты общей трудоспособности (в этих случаях группа инвалидности, как правило, не определяется); 2-я степень — стойкие умеренные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 40 до 69% утраты общей трудоспособности (в

этих случаях определяется 3-я группа инвалидности); 3-я степень — стойкие выраженные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 70 до 89% утраты общей трудоспособности (определяется 2-я группа инвалидности); 4-я степень — стойкие резко выраженные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 90—100% (как правило, в этих случаях устанавливается 1-я группа инвалидности).

Предлагаемая система установления инвалидности с определением степени утраты общей трудоспособности не требует дополнительных финансовых затрат при ее внедрении, не меняет структуру инвалидности (по тяжести), не изменяет социальный статус освидетельствуемого пациента в сторону ограничения мер социальной защиты, но позволяет более точно (в материальном плане) оценивать влияние последствий заболеваний и травм на состояние трудоспособности.

Ниже представлены примеры оценки степени утраты общей трудоспособности.

Пример 1. Пациентка Р., 52 года. Профессия: оператор линии фасовки молочных продуктов, после установления инвалидности не работает. Размер пенсии по 3-й группе инвалидности 1 800 000 белорусских рублей. Клинический диагноз: «анапластическая менигиома левой теменной доли головного мозга. Состояние после комбинированного лечения анапластической менигиомы левой теменной доли (оперативное лечение — субтотальное удаление 19.09.2012, курс лучевой терапии 10—11.12), аутокраниопластики (17.01.2013). Правосторонний гемипарез: умеренный в руке, легкий в ноге. Симптоматическая эпилепсия с парциальными приступами средней частоты с склонностью к серийности, органическим астеническим расстройством». Заключение: имеющиеся нарушения (психических функций — 2-я степень, статодинамических функций — 2-я степень, функций иммунитета — 2-я степень) приводят к умеренному ограничению жизнедеятельности (способность к самообслуживанию — ФК 2, способность к передвижению — ФК 1, способность к ориентации — ФК 1, способность контролировать свое поведение — ФК 1, участие в трудовой дея-

тельности — ФК 2) и являются основанием для установления 3-й группы инвалидности.

У пациентки отмечаются умеренные нарушения статодинамических функций за счет умеренного правостороннего гемипареза, преимущественно в руке (40% утраты общей трудоспособности); умеренные нарушения психических функций за счет симптоматической эпилепсии с парциальными приступами средней частоты (с наклоном к серийности), органического астенического расстройства (40% утраты общей трудоспособности), оказывающие взаимоотягачивающее влияние и поэтому по совокупности суммирующиеся (но не более чем на 10%).

Использование разработанной модели определения инвалидности и критериев степени утраты общей трудоспособности позволяет установить пациентке 3-ю группу инвалидности и 50% утраты общей трудоспособности. Скорректированный размер пенсии составит 1 890 000 белорусских рублей (увеличение суммы на 5% от размера базовой пенсии 1 800 000 белорусских рублей, величина прибавки — 90 000 белорусских рублей).

Пример 2. Пациент С., 55 лет. Профессия: слесарь по ремонту станков и оборудования, после установления инвалидности не работает. Размер пенсии по 3-й группе инвалидности составляет 1 800 000 белорусских рублей. Клинический диагноз: «Последствия атеротромботического инфаркта мозга в правой средней мозговой артерии (2010) с легким левосторонним гемипарезом, преимущественно в ноге, умеренными координаторными нарушениями в левых конечностях. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты, венечных артерий. Редкая желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия (по результатам холтермониторирования ЭКГ от 29.03.2011) Н1. Артериальная гипертензия 2, риск 4». Заключение: имеющиеся нарушения (статодинамических функций — 2-я степень, функций кровообращения — 1-я степень) приводят к умеренному ограничению жизнедеятельности (способность к передвижению — ФК 2, способность к самообслуживанию — ФК 2, участие в трудовой деятельности — ФК 2) и являются основанием для установления 3-й группы инвалидности.

У пациента отмечаются умеренные нарушения статодинамических функций за счет умеренных координаторных нарушений в левых конечностях, легкого левостороннего гемипареза, преимущественно в ноге (40% утраты общей

трудоспособности); незначительные нарушения функций кровообращения за счет редкой желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии (10% утраты общей трудоспособности), не оказывающие взаимоотягачивающего влияния и поэтому по совокупности не суммирующиеся.

В соответствии с разработанной моделью определения инвалидности и критериями степени утраты общей трудоспособности пациенту установлена 3-я группа инвалидности и 40% утраты общей трудоспособности. Скорректированный размер пенсии составит 1 710 000 белорусских рублей (уменьшение суммы на 5% от размера базовой пенсии 1 800 000 белорусских рублей, величина уменьшения суммы — 90 000 белорусских рублей).

Таким образом, как видно из примеров, использование критериев оценки степени утраты общей трудоспособности у пациентов с одной и той же группой инвалидности позволило в различной мере определить степень утраты общей трудоспособности (50% и 40%), что способствовало более точной дифференцировке степени социальной недостаточности, а в последующем (при полной реализации проекта всеми заинтересованными ведомствами) поможет дифференцировать объемы реабилитационной и социальной помощи, реабилитационных услуг.

Контактная информация:

Смычѣк Василий Борисович — д.м.н., профессор, директор. Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации. 223027, Минская обл., пос. Городище; сп. тел. (8-017) 507-04-19. Вклад авторов в рукопись статьи равновелик и составляет 25%.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смычѣк В. Б. *Современные аспекты инвалидности.* Минск: БГАТУ; 2012. 264 с.
2. Смычѣк В. Б. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* Минск: Юнипак; 2005. 420 с.
3. Коробов М. В., ред. *Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации.* 3-е изд., перераб. и доп. СПб.: Гиппократ; 2010. 1032 с.
4. *Инструкция о порядке и критериях определения группы и причины инвалидности, перечне медицинских показаний, дающих право на получение социальной пенсии на детей-инвалидов в возрасте до 18 лет, и степени утраты их здоровья: утв. Постановлением Министрства здравоохранения Республики Беларусь 25.10.07.* Минск; 2007. 28 с.
5. Смычѣк В. Б., ред. *Критерии оценки степени утраты общей трудоспособности пациентов с последствиями заболеваний и травм: Инструкция по применению.* Минск; 2016. 122 с.

Поступила 25.03.16.



В. В. СКАДОРВА

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИФFUЗНОЙ АЛОПЕЦИИ

Научно-практический центр гигиены, Минск, Беларусь

Приведен обзор литературы, посвященный изучению этиологии, патогенеза, методов диагностики и подходов к лечению диффузной алопеции.

Ключевые слова: диффузная алопеция, патогенез, диагностика, лечение.

DIFFUSE ALOPECIA PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

The article provides an overview of the literature devoted to studying the diffuse alopecia etiology, pathogenesis, diagnostic methods and approaches to the disease management.

Key words: diffuse alopecia, pathogenesis, diagnosis, treatment.

HEALTHCARE. 2016; 7: 31—38.

DIFFUSE ALOPECIA PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

V. V. Skadorva

Алопеция (облысение, от лат. *alopécia* — облысение, плешивость) — патологическое выпадение волос на волосистой части головы, лице, реже — на туловище и конечностях, возникающее в результате повреждения волосяных фолликулов [1, 2].

На сегодняшний день не существует единой классификации, однако общепризнанным является разделение алопеции на две большие группы:

— рубцовая (протекает с образованием рубца, в котором полностью или частично атрофируются волосяные фолликулы);

— нерубцовая (протекающая без предварительного поражения кожи и атрофии волосяных фолликулов) [3, 4].

В структуре всех заболеваний волос нерубцующееся выпадение является наиболее частой причиной их потери и составляет более 80%, поражая от 30 до 40% людей в возрасте до 50 лет [5, 6]. Как выраженный косметический недостаток облысение часто приводит к психоэмоциональному дискомфорту, снижающему качество жизни, и вызывает как социальные проблемы, обусловленные ограничением в выборе профессии, трудоустройстве и социальной перспективе, так и экономические в связи с длительностью лечения и его высокой стоимостью. Несмотря на многолетнюю историю этой проблемы, вопросы этиопатогенеза, диагностики и лечения нерубцующейся алопеции до сих пор недостаточно изучены, а

современная терминология является запутанной. Имеющиеся статистические расчеты по распространенности заболеваний волос нередко противоречивы, отсутствуют данные комплексного изучения патологии волос [7, 8].

Физиологическое диффузное равномерное выпадение волос по всей поверхности головы происходит ежедневно. Причем для каждого конкретного человека показатели нормы количества выпадающих волос сугубо индивидуальны и зависят не только от расовых и генетических факторов, но и от пола, возраста, длины волос, сопутствующих заболеваний [1]. Под влиянием внешних и внутренних факторов может происходить избыточное выпадение волос, что приводит к развитию диффузной алопеции (ДА).

Волосы человека проходят определенные фазы развития, этот процесс является циклическим. Каждая фаза плавно переходит из одной в другую, формируя циклический рост и регрессию волосяного фолликула, создавая часы волосяного цикла [9, 10].

Фаза роста (анаген) инициируется сигналами, которые стимулируют образование нового волосяного фолликула, поддерживают его нисходящий рост на определенную глубину, формируют новую волосяную луковицу и активизируют рост новых волос. Это наиболее длительный этап, составляющий более 90% от продолжительности волосяного цикла. По данным разных авторов, он составляет 2—10 лет.

Длина волос зависит от длительности периода роста, в то время как толщина — от размера луковицы.

Фаза регрессии волосяного фолликула (катаген) представляет собой короткий период от нескольких дней до 2—3 нед, в течение которого происходит инволюция луковицы и переменной части фолликула. В течение этого периода митотическая деятельность в луковице прекращается, матрикс распадается и формируется клубочковидная структура в основании волоса. Переменная часть фолликула сокращается, поскольку ее клетки умирают. Дермальный сосочек становится компактным; его клетки кажутся бездействующими и мигрируют к концу фолликула на уровне выпуклости (bulge).

Фаза покоя (телоген) имеет продолжительность 1—3 мес, в течение которых волосы не формируются. Переменная часть фолликула (транзитный фолликул) отсутствует и волосы, ранее сформировавшиеся, или доживают свой срок с атрофированной луковицей в пределах фолликула, или выпадают.

Ж. Т. Headington выделяет 5 функциональных типов телогенового выпадения волос [11].

1. Преждевременное завершение фазы анагена — наиболее частая реакция фолликулов на действие провоцирующих факторов. Волосяные фолликулы, которые еще длительное время должны были находиться в фазе роста, преждевременно вступают в фазу телогена и процесс завершается обильным выпадением волос через 3—5 нед после воздействия провоцирующего фактора.

2. Позднее завершение фазы анагена, характерное для послеродового выпадения волос. Большинство фолликулов (вследствие гормональных изменений во время беременности) находятся в фазе роста и не переходят в фазу катагена до рождения ребенка. После родов эти фолликулы быстро вступают в фазу катагена, что приводит к выпадению волос через 1—2 мес после родов.

3. Укороченная фаза анагена, которая рассматривается как идиопатический процесс, при этом наблюдается невозможность отрастить волосы привычной длины.

4. Преждевременное завершение фазы телогена, которое характеризуется значительным укорочением фазы покоя, что способствует быстрому вступлению фолликула в очередную фазу роста.

5. Позднее завершение фазы телогена. Наблюдается у людей, проживающих в условиях короткого светового дня [11].

Причины диффузного выпадения волос разнообразны: иммунные нарушения, экзогенные провоцирующие факторы, нарушение микроциркуляции, гипоксия, изменение реологических свойств крови, воздействие токсинов, дисбаланс гормонального статуса, стресс и т. д. Негативное воздействие на синтез клеток волосяного стержня ведет к его истончению. Одновременно происходит увеличение отношения пушковых волос к стержневым, изменение соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения количества последних, уменьшение плотности волос на единицу площади [12—19].

В. И. Круглов делит причины, влияющие на выпадение волос, на 3 группы: 1) внутренние (генетические наследственные факторы, расстройство функций эндокринных желез организма, аутоиммунные процессы в организме); 2) внешние (недостаточное поступление в организм некоторых витаминов, минеральных веществ, токсические и факторы, связанные с продолжительным эмоциональным стрессом, химическая завивка, некачественные краски для волос); 3) сопряженные (инфекционные, ожоги, облучение) [16].

Некоторые авторы классифицируют ДА по этиологическим факторам, нарушающим процессы роста в волосяном фолликуле [7, 20].

ДА при инфекционных заболеваниях. Диффузную потерю волос можно наблюдать после гриппа, малярии, инфекционного мононуклеоза, пневмонии, бруцеллеза, брюшного тифа, туберкулеза, сифилиса, при ВИЧ-инфекции, длительной и рецидивирующей лихорадке, сопровождающей большинство из упомянутых ранее заболеваний. Каждый приступ вызывает повреждение волосяных фолликулов в одну и ту же фазу цикла их активности. Облысение наступает спустя 2—2,5 мес после лихорадочного периода.

Медикаментозно-индуцированная ДА. В зависимости от дозы и длительности приема лекарств могут развиваться анагеновая алопеция при больших дозах и телогеновая — при низких. К лекарственным средствам, провоцирующим выпадение волос, можно отнести следующие группы препаратов: ретиноиды, антипаркинсонические средства, бета-адреноблокаторы, антикоагулянты, противосудорожные пре-

параты, блокаторы H_2 -рецепторов, цитостатики, глюкокортикостероиды. Диффузное телогеновое выпадение, вызванное лекарственными препаратами, развивается спустя 9—12 нед от начала их применения. Выпадение волос происходит в течение всего периода приема лекарства. Характерно выпадение не более 150 волос в день. Однако при приеме интерферона, цитостатиков выпадает до 300 волос в день.

ДА при дефицитных состояниях. Дефицит железа приводит к алопеции даже при отсутствии анемии, как и дефицит цинка, хрома, селена, витамина B_{12} . Частой причиной является и белковая недостаточность. Корни волос реагируют на дефицит белков очень быстро: волосы приобретают признаки дистрофии — уменьшается диаметр волоса, заметно снижается скорость его роста. Вторичная белковая недостаточность часто развивается при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (синдром мальабсорбции, энтеропатия и др.).

ДА при хронических заболеваниях. Классическими причинами потери волос являются эндокринные нарушения, в частности гипер- и гипотиреозидизм. При гипотиреозидизме типично поражение бровей. Этот же симптом встречается при сифилисе, атопическом дерматите (признак Хертоге), а также при эритродермии, псориазе, системной красной волчанке и др.

Алопеция психосоматическая. Обильное выпадение волос наблюдали во время войн; оно являлось следствием стрессов, множественных физических и психических травм. В мирное время отмечают обильное выпадение волос после оперативных вмешательств.

Идиопатическая хроническая ДА. У некоторых пациентов часто трудно выявить причины потери волос; в этом случае устанавливают диагноз «идиопатическая хроническая алопеция».

Клиническая картина ДА представлена поредением волос в лобно-затылочной области с большой плотностью роста волос в лобной области на границе волосистой части головы. Также отмечается снижение плотности роста волос (количество волос на площади 1 см^2), но при этом волосы имеют относительно нормальный внешний вид [1].

Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на повышенное выпадение волос, что обусловлено нарушением соотношения волос в фазе анагена и телогена. В большинстве случаев повышенное выпадение волос длится по

крайней мере 6 мес. Если их выпадение продолжается, это приводит к снижению объема волос, и такое состояние называется диффузной телогеновой алопецией.

Для диагностики ДА используют ряд клинико-лабораторных исследований:

— анамнез (важно уточнить о приеме лекарственных препаратов, инфекциях в течение 2—3 мес до визита, сопутствующей патологии);

— осмотр («проба щипка», метод «окошка»). «Проба щипка», или «pulltest», позволяет поставить предварительный диагноз. Не существует стандартов для проведения данного теста. Он носит субъективный характер, и результаты его проведения зависят от опыта исследователя. При этом пучок из 50—60 волос следует захватить между большим пальцем с одной стороны и указательным и средним пальцами с другой стороны. Затем провести по длине волос. Если выпадает шесть волос и больше, результат теста считается положительным [2, 21].

Метод «окошка» некоторые авторы используют для оценки эффективности лечения [15, 22]. Для этого в области темени волосистой части головы срезаются волосы на площади 1 см^2 и подсчитывается их количество до и после лечения;

— трихограмма. Методика была описана Scott в 1957 г. Для проведения трихограммы пациент 5 дней не моет голову (мытьё может искусственно снизить процент волос, находящихся в телогене). Хирургическими щипцами (щипцы должны быть обернуты резиной) захватывается пучок из 60—80 волос на расстоянии 0,5 см от кожи волосистой части головы теменной и затылочной областей. Волосы удаляются одним резким рывком по направлению роста волос. Затем корни волос исследуются под малым увеличением светового микроскопа [2, 7].

— фототрихограмма. Количественный неинвазивный метод оценки роста волос с помощью серии цифровых снимков. Метод позволяет оценить *in vivo* цикл роста волос (доля анагеновых волос в процентах), число волос в теменной и затылочной области, плотность роста волос (число волос на 1 см^2), линейную скорость роста волос и их толщину. Исследование проводится при помощи трихоскопа, анализ полученных цифровых снимков осуществляется автоматически с помощью специальной компьютерной программы «Trichoscan».

— биохимический анализ крови с определением железа в сыворотке крови, ферритина, ОЖСС;

— определение гормонов щитовидной железы (Т3, Т4, ТТГ), половых гормонов (пролактин, тестостерон, ЛГ/ФСГ);

— определение микроэлементного состава сыворотки крови и волос.

Минеральный анализ волос позволяет проследить изменения метаболизма микроэлементов за определенный период времени и продемонстрировать динамическую картину баланса указанных веществ в организме. Химические элементы аккумулируются в крови, моче, волосах, ногтях. Однако элементный состав крови находится под влиянием системы гомеостаза, поэтому дефицит жизненно важных микро- и макроэлементов отчетливо обнаруживается в крови намного позже, чем в волосах. Следует отметить, что среди диагностических биосубстратов волосы обладают высокой информативностью как для оценки воздействия токсичных веществ, так и для определения содержания ряда эссенциальных макро- и микроэлементов в организме. Уровень химических элементов в волосах не подвергается суточным колебаниям, связанным с текущим поступлением микро- и макроэлементов с пищей, что наблюдается в крови и моче. Волосы являются клеточным субстратом и второй по метаболической активности тканью, а также характеризуются фиксированной динамикой роста (0,2—0,5 мм в день). Содержание микроэлементов в волосах ретроспективно отражает их потребление в течение значительного промежутка времени, что позволяет дать характеристику общего элементного статуса организма человека и оценить влияние фактического питания на его формирование [23].

Лечение ДА должно быть комплексным, патогенетически обоснованным и максимально индивидуализированным, включать назначение общей терапии, местное лечение и физиотерапевтические процедуры [17, 24—26].

Как правило, лечение начинают с наружной терапии: нанесения лосьонов, бальзамов, масок, гелей на кожу волосистой части головы. Лечебные шампуни, применяемые в качестве адьювантной терапии при ДА, оказывают в зависимости от активных веществ, входящих в их состав, противозудное, противовоспалительное, кератопластическое действие.

Из лекарственных средств для местного применения хорошо зарекомендовали себя миноксидил, трикосахарид, препараты серы, цинка, дегтя, салициловой кислоты [27—31].

Миноксидил — сосудорасширяющее средство периферического действия. Местное применение препарата вызывает расширение просвета кровеносных сосудов и действует как стимулятор роста фолликулярных и зародышевых клеток волос, активизирует рост фолликулов в фазе анагена [32]. Кроме того, миноксидил обладает иммуномодулирующими свойствами [33, 34] и способствует более быстрому и выраженному возобновлению роста выпавших волос. Препарат открывает калиевые каналы в клетках сосудов кожи, усиливает потребление цистеина, пролиферацию клеток матрикса и наружного корневого влагалища, способствует васкуляризации дермального сосочка, стимулируя фактор роста сосудистого эндотелия и синтез простагландинов, индуцируя ангиогенез; сокращает фазу телогена и вызывает преждевременное вступление находящихся в покое волосных фолликулов в фазу анагена, пролонгирует ее и ведет к увеличению размеров волосных фолликулов [35]. В. И. Самцов и соавт. приводят результаты использования миноксидила у 70 пациентов с разными формами алопеции. Излечение наступило у 4 пациентов, значительное улучшение у 19, частичное — у 23, отсутствовало эффект у 20 человек. Из 29 человек с ДА у 12 наступило значительное и у 11 — частичное улучшение [36].

И. В. Верхогляд приводит опыт применения препаратов трикосахаридов против выпадения волос. У женщин при выпадении волос применялся комплексный лосьон, содержащий две активные композиции — Tricosaccharide (особое вещество, выделенное из морских водорослей, состоящее из смеси 6 мукополисахаридов, физиологически родственных коже головы, обладающее стимулирующим действием на делящиеся клетки внутреннего слоя луковицы) и биовитаминный питательный комплекс (витамины — А, В₆, С, Е, РР). Препарат применяли в течение 2 мес 3 раза в неделю, затем в течение 3-го месяца — 2 раза в неделю. В год проводили 2 таких курса. Клинические наблюдения показали, что в течение 1-го месяца лечения у 78% пациенток происходил обильный рост пушковых волос во всех очагах; в течение последующих 3 мес — рост длинных пигменти-

рованных и депигментированных волос. Положительный эффект терапии — отсутствие зоны «расшатанных» волос и выраженный фолликулярный рисунок в очагах поражения отмечались в первые 2—4 нед лечения у всех пациентов с очаговой алопецией. У 19% обследованных наблюдалось уменьшение размеров очагов облысения, обильный рост пушковых, пигментированных и депигментированных длинных волос во всех или в большинстве очагов, отсутствие новых очагов выпадения волос и увеличения уже существующих. При последующем наблюдении в течение 1,5 года рецидивы заболевания не наблюдались [12].

T. W. Fischer и соавт. наружно применяли 0,1% раствор мелатонина в течение 6 мес при диффузной и андрогенетической алопеции с хорошим эффектом. Предполагается, что получение эффекта происходит за счет индуцирования фазы анагена [38].

Некоторые авторы указывают на эффективность препаратов серы, цинка, дегтя, салициловой кислоты, в том числе в виде лечебных шампуней [39], другие предлагают использовать для наружного лечения препараты из группы кремнийорганических соединений — мивал (1-хлорметилсилатран) и гель превентал (комплексный препарат, содержащий 1-хлорметилсилатран, акмид, триэтанолламин, пропиленгликоль, димексид). Активное вещество (1-хлорметилсилатран) стимулирует углеводный, белковый обмен, активизирует биосинтез РНК, гликогена, повышает васкуляризацию кожи, как следствие, появляются новые волосяные фолликулы. Гель превентал наносят на кожу головы и втирают массажными движениями 3—5 мин 2 раза в день в течение 1,5—2 мес. В результате лечения наблюдается прекращение выпадения волос, усиление их роста, уменьшение ломкости, без какого-либо раздражающего действия и аллергической реакции [34, 40]. Эффективность средства СН 5 plus отмечали в своей работе Э. М. Должикова и соавт. [41]. В состав входят 7 растительных экстрактов (женьшень, перец жгучий, купена многоцветковая, кунжут индийский, дигустикум Уоллича, дудник китайский, мята полевая). За счет раздражающего действия происходит улучшение микроциркуляции. При использовании препарата 1 раз в день в течение 2 мес, выпадение волос прекращалось.

Мезотерапия — внутрикожное введение микродоз лекарственных препаратов непосред-

ственно в патологический очаг, осуществляемое путем множества инъекций, также является одним из эффективных методов лечения. Эффективность мезотерапии обусловлена не только фармакологическим действием вводимых локально медикаментов, но и стимуляцией нервных окончаний (в том числе сосудистых рецепторов) и иммунокомпетентных клеток, что приводит к укреплению местного иммунитета и повышению активности клеток волосяных фолликулов [37, 42—44].

За рубежом для проведения сеанса мезотерапии применяют препарат «Сементекс», выпускается в ампулах по 3 мл. Активным компонентом является полидезоксирибонуклеотид (PDRN). Эффективность препарата обусловлена активизацией трофики и стимуляцией регенерации за счет близости с фибронектином. PDRN и его метаболиты воздействуют на окружающие ткани по аналогии с факторами роста. Препарат применяли для лечения круговидной алопеции, используя внутримышечные инъекции через день в течение 1-го месяца и дважды в неделю в течение 2-го и 3-го месяцев. В результате 65% пациентов при монотерапии в зависимости от тяжести алопеции отметили отличный или удовлетворительный эффект [46]. В ходе проведения биологического эксперимента западные коллеги отметили положительный эффект от использования данного препарата за счет увеличения количества клеток, повышения метаболической активности фибробластов и увеличения выработки ими гликозаминогликанов, коллагена и других протеинов [45].

Общая терапия также включает назначение пероральных препаратов, поддерживающих рост волос: средств желатина, поливитаминов и биологических препаратов [7, 47].

Ряд авторов отмечают наибольшую эффективность гомеопатической терапии при ДА и рекомендуют для лечения использовать Галиум-Хель (по 10 капель 3 раза в день), Хепель (сублингвально по 1 таблетке 3 раза в день), Плацента композитум (в/м по 2,2 мл 3 раза в неделю), Убихинонкомпозитум (в/м по 2,2 мл 1—3 раза в неделю), а для активации периферического кровообращения — эскулюскомпозитум (по 10 капель 3 раза в день) [48].

Среди комплексных препаратов для лечения диффузного выпадения волос отдельно выделяют «Селенцин» — комплексный гомеопатический препарат, включающий средства, ис-

пользуемые при облысении, вызванном разными причинами. Эффективность данного препарата при лечении ДА доказана клиническими наблюдениями [49, 50]. Препарат «Селенцин» назначают по 8 гранул 3 раза в день за 30 мин до еды или через 1 ч после еды на фоне обычной терапии или в качестве монотерапии. Принимают препарат в течение 6—12 мес и более. Перерывы между месячными курсами составляют 1—2 нед. Детям до 10 лет назначают по 5 гранул 3—5 раз в день за 30 мин до еды или через 1 ч после еды.

А. Г. Гаджигороева отметила эффективность гомеопатического средства «Таллиум-плюс», представляющего собой многокомпонентный препарат, состоящий из 6 монопрепаратов, дополняющих друг друга. Применение препарата по 8 гранул 3 раза в день в течение 2 мес позволило восстановить нормальную цикличность роста волос, что подтвердилось данными трихограммы [15].

Важное значение в лечении ДА занимают методы физиотерапевтического воздействия на кожу волосистой части головы.

К. Н. Монахов и С. В. Карташова показали эффективность применения микротоковой терапии (метод, в котором используются слабые импульсные токи) при лечении пациентов с алопецией и в послеоперационном периоде после трансплантации волос. Процедуры проводились на аппарате E100 «BIO-Therapeutic Computers» № 10 ежедневно или через день со следующими параметрами: частота тока 0,3—0,5 Гц, сила тока 40—80 мкА. На фоне терапии пациенты отмечали уменьшение или прекращение выпадения волос [51].

В. П. Ткачев приводит данные по применению низкоинтенсивного лазерного излучения. Эффект обусловлен стимуляцией клеток эпителиального слоя и дермального сосочка, в результате чего происходит интенсивное деление клеток матрикса фолликула. Фотоны света запускают химические реакции, усиливающие клеточные функции. Причем использование импульсного режима позволяет модулировать биологические ритмы. При этом активизируются обменные процессы, увеличивается синтез АТФ, улучшается микроциркуляция, активизируются фибробласты, стимулируются репаративные процессы, отмечается антиоксидантный эффект [52].

В. И. Круглов отметил эффективность применения ПУВА-терапии, лазеротерапии, лекарствен-

ного электрофореза, синусоидальных модулированных токов на область верхних шейных симпатических узлов, микротоковой терапии, дарсонвализации, криотерапии и мануального массажа [16]. Некоторые авторы для лечения выпадения волос используют радиочастотную терапию [53].

К. Нолло предложил применять специально разработанный массаж волосистой части головы, стимулирующий приток крови к сосудам кожи, активизирующий ее оксигенацию и трофику волос, способствующий расширению пор. Процедуры проводятся 1 раз в неделю в течение 3 мес. При выпадении волос рекомендуют ежедневно в течение 30 мин контрастные обливания холодной и горячей водой. Кроме того, поддерживать волосы в хорошем состоянии помогает их механическое натягивание, втирание репейного или касторового масла [17].

Особое внимание некоторые авторы уделяют фитотерапии. Среди лекарственных растений, используемых при выпадении волос, можно выделить листья березы, шишки хмеля, крапиву двудомную, цветки липы, листья мать-и-мачехи, корень лопуха, цветки календулы, кору дуба, хвою сосны или пихты, траву тысячелистника, корневище аира, траву пустырника, кору ивы, траву зверобоя, листья чая. В результате использования достигается противовоспалительный эффект, антимикробное и противозудное действие. К тому же лекарственные препараты растительного происхождения в большом количестве содержат биологически активные вещества и микроэлементы [34].

Одним из важнейших достижений современной регенеративной медицины является использование обогащенной тромбоцитами плазмы крови (ОТП). Метод основан на принципе аутогемотерапии, известной в мире с начала XX века. Аутогемотерапия — это лечение собственной кровью пациента, которое заключается во введении в мышцу крови, взятой из вены, и не подверженной каким-либо воздействиям. На сегодняшний день данный метод значительно усовершенствован. Результатом этого стало применение ОТП в различных областях медицины. Тромбоциты играют важную роль в процессах свертывания крови при повреждении тканей. Выделяя факторы роста, специфические белки запускают биохимические процессы, способствующие стимуляции деления и роста поврежденных клеток. В норме содержание тромбоцитов в 1 мкл крови составляет

150 000—350 000. Соответственно, повышение их ведет к более интенсивному влиянию на процессы восстановления тканей и заживления ран. Стимулирующий эффект проявляется тогда, когда содержание тромбоцитов в плазме крови достигает 1 млн/мкл. ОТП содержит в 3—5 раз больше факторов роста (тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста эпителия и др.), цитокинов, биологических активных белков, чем цельная кровь.

Для получения ОТП из вены пациента берут 10—30 мл крови и помещают в специальную пробирку. При помощи двухэтапного центрифугирования в стерильных условиях из цельной крови сначала удаляют эритроциты и лейкоциты, затем во время второго центрифугирования происходит концентрация тромбоцитов в плазме, в 3—5 раз превышающая их содержание в цельной крови. В настоящее время плазмолифтинг волос в форме инъекций зарекомендовал себя как одно из эффективных средств от их выпадения. Данный способ лечения алопеции гарантирует получение устойчивого, продолжительного результата [54, 55].

Пациенты, страдающие диффузным облысением, нуждаются также в психологической поддержке, а часть из них — в помощи психоневролога и назначении антидепрессантов. При назначении антидепрессантов необходимо помнить, что некоторые из них сами способны вызывать алопецию. Поэтому назначение лекарственного средства должно проводиться после тщательного изучения инструкции по применению для исключения возможного побочного влияния в форме выпадения волос.

Таким образом, актуальность проблемы ДА обусловлена широкой распространенностью заболевания, разнообразием провоцирующих факторов, трудностью дифференциальной диагностики, недостаточной эффективностью проводимой терапии и социальной значимостью для конкретного пациента. Этиология и патогенез ДА до конца не изучены. По-прежнему остаются актуальными задачи по разработке диагностических методов исследования и комплексной терапии заболевания.

Контактная информация:

Скадорва Валерий Валерьевич — аспирант.
Научно-практический центр гигиены.
220012, г. Минск, ул. Академическая, 8; e-mail: skador@tut.by.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аравийская Е. Р., Михеев Г. Н., Мошкалова И. А., Соколовский Е. В. Облысение. Дифференциальный диагноз. Методы терапии. Соколовский Е. В., ред. Серия «Библиотека врача-дерматовенеролога». Вып. 7. СПб.: СОТИС; 2003. 176 с.
2. Рук А., Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы. М.: Медицина; 1985. 528 с.
3. Божченко А. А. Рубцовые и нерубцовые алопеции: особенности патогенеза и терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 1999. 255 с.
4. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. Br. J. Dermatol. 1977; 97: 247—54.
5. Whiting D. A. Chronic telogen effluvium. Dermatol. Clin. 1996; 14(4): 723—31.
6. Whiting D. A. Chronic telogen effluvium: increased scalp hair shedding in middle-aged women. J. Am. Acad. Dermatol. 1996; 35(6): 899—906.
7. Адаскевич В. П., Мяделец О. Д., Тихоновская И. В. Алопеция. М.: Медицинская книга; 2000. 192 с.
8. Менз Ф. М., Олейникова Ю. В. Современные аспекты распространенности заболеваний волос среди населения. В кн.: Проблемы дерматовенерологии и медицинской косметологии на современном этапе. Владивосток; 2005: 167—70.
9. Dawber R., Van Neste D. Hair and Scalp Disorders, Common Presenting Signs, Differential Diagnosis and Treatment. London: Martin Dunitz; 1995. 246 p.
10. Колюжная Л. Д., Михнева Е. Н. Клинические и патогенетические особенности диффузной и андрогенетической алопеции. Вестник дерматологии и венерологии. 2003; 1: 25—7.
11. Headington J. T. Telogen effluvium. New concept and review. Arch. dermatol. 1993; 129(3): 356—63.
12. Верховляд И. В. Опыт применения препаратов «Фолтене фарма» против выпадения волос. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2008; 4: 7—9.
13. Atefi N., Soltani-Arabshahi R., Afkham-Ebrahimi A. Stressful life events and diffuse unexplained hair loss in women: a case-control study. Dermatology. 2006; 213(1): 44—5.
14. Гаджигороева А. Г. Во все времена состояние волос является одной из постоянной составляющей канонов красоты. Натуральная фармакология и косметология. 2005; 1: 3—4.
15. Гаджигороева А. Г. Лечение пациентов с телогеновым выпадением волос. Вестник дерматологии и венерологии. 2004; 4: 43—6.
16. Круглов В. И. Облысение. Ростов н/Д.: Феникс; 2006. 111 с.
17. Дегтяренко Н. И. Лечение волос: лучшие средства и методы. Минск: Современная школа; 2008. 320 с.
18. Alhaj E., Alhaj N., Alhaj N. E. Diffuse alopecia in a child due to dietary zinc deficiency. Skinmed. 2007; 6(4): 199—200.
19. El Fekih N., Kamoun H., Faza'a B., et al. Evaluation of the role of dietary intake in the occurrence of alopecia. Rev. Med. Liege. 2010; 65(2): 98—102.
20. Суворова К. Н., Хватова Е. Г. Клинические аспекты диагностики в трихологии. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2005; 2: 54—7.

21. Morey J. L. Laser hair transplantants are gaining credibility. *Biophotonics Internat.* 1997; 4(6): 26.
22. Гаджигороева А. Г. Эффективность и переносимость препарата «Регейн» при лечении различных форм алопеции. В кн.: Первый Российский конгресс дерматологов-венерологов: Тезисы научных работ. Спб.; 2003; 1: 29.
23. Скальный А. В. Микроэлементы для вашего здоровья. М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»; 2004. 320 с.
24. Болотная Л. А., Бобейко Ю. С. Очаговая и диффузная алопеция. *Международный медицинский журнал.* 2002; 8(1—2): 178—80.
25. Blumeyer A., Tosti A., Messenger A., et al. Guideline for the Treatment of Androgenetic Alopecia in Women and in Men. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2011; 9 (Suppl. 6): S1—57.
26. Gordon K. A., Tosti A. Alopecia: evaluation and treatment. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2011; 4: 101—6.
27. Claudet I., Cortey C., Honorat R., Franchitto N., et al. Minoxidil topical solution: an unsafe product for children. *Pediatr. Emerg. Care.* 2015; 31(1): 44—6.
28. Hillmann K., Garcia Bartels N., Kottner J., et al. A Single-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Minoxidil Topical Foam in Frontotemporal and Vertex Androgenetic Alopecia in Men. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2015; 28(5): 236—44.
29. Hordinsky M., Donati A. Alopecia areata: an evidence-based treatment update. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2014; 15(3): 231—46.
30. Munck A., Gavazzoni H. F., Trueb R. M., et al. Use of low-level laser therapy as monotherapy or concomitant therapy for male and female androgenetic alopecia. *Int. J. Trichology.* 2014; 6(2): 45—9.
31. Torres F., Tosti A. Female pattern alopecia and telogen effluvium: figuring out diffuse alopecia. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2015; 34(2): 67—71.
32. Uno H. *Int. J. Cosmet. Sci.* 1986; 8(2): 63—7.
33. Водкен В. Заболевания волос и кожи головы. Лечащий врач. 1999; 5: 22—3.
34. Волков П. В., Калмыкова Т. П., Алексеев К. В. Средства местного действия для лечения различных форм алопеций. *Медицинская помощь.* 1997; 2: 32—5.
35. Гаджигороева А. Г. Миноксидил в лечении алопеции. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2006; 5: 87—93.
36. Самцов В. И., Никитин А. Ф., Алексеев М. Е. и др. Опыт применения ригейна (миноксидил) для лечения больных различными формами облысения. *Вестник дерматологии и венерологии.* 1991; 2: 54—7.
37. Duchkova H., Haskova M. Female androgenetic alopecia, a survey of causes and therapeutic options. *Cas. Lek. Cesk.* 2015; 154(2): 90—4.
38. Fischer T. W., Burmeister G., Schmidt H. W., Eisner P. Melatonin increases anagen hair rate in women with androgenetic alopecia or diffuse alopecia: results of a pilot randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150(2): 341—5.
39. Романенко Г. Ф., Рождественская О. С. Заболевания волос, сальных и потовых желез. В кн.: Ю. К. Скрипкина, В. Н. Мордовцева, ред. *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей в двух томах.* Т. 2. М.: Медицина; 1999. 880 с.
40. Волков П. В. Современные лекарственные средства для лечения алопеции. *Российский медицинский журнал.* 1999; 2: 51—3.
41. Должикова Э. М., Шугина Е. А., Ефремов А. П., Гребенюк Т. Н. CN 5 plus — эффективное средство от выпадения волос. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2001; 2: 54—6.
42. Селянина О. Мезотерапия при алопеции. *Журнал по прикладной эстетике.* 2005; 4: 130—4.
43. Moftah N. Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastructural evaluation. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27(6): 686—93.
44. Mysore V. Mesotherapy in Management of Hairloss — Is it of Any Use? *Int. J. Trichology.* 2010; 2(1): 45—6.
45. Thellung S., Florio T., Maragliano A., et al. Polydeoxyribonucleotides enhance the proliferation of human skin fibroblasts: involvement of A2 purinergic receptor subtypes. *Life Sci.* 1999; 64(18): 1661—74.
46. Ventura M., Parente G., Borello P. Treatment of patchy alopecia areata with polydeoxyribonucleotide: a clinical evaluation. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 1997; 9: 187—8.
47. Petri H., Pierchalla P., Tronnier H. The efficacy of drug therapy in structural lesions of the hair and in diffuse effluvium—comparative double blind study. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 1990; 79(47): 1457—62.
48. Галлямова Ю., Аль-Хадж Хассан Халед. Законы Ганемана в трихологии. *Журнал по прикладной эстетике.* 2008; 3: 140—8.
49. Happle R. Treatment of hair loss. *First Europ. Trichology Forum: Abstr., Sitges. S.I.: S.n.;* 1996: 8.
50. Баткаев Э. А., Галлямова Ю. А. Комплексный гомеопатический препарат «Селенцин» в лечении Telogen effluvium. *Вестник последипломного медицинского образования.* 2002; 3: 42—3.
51. Монахов К. Н., Карташова С. В. Микротоксовая терапия в комплексном лечении алопеции. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2000; 5: 58—60.
52. Ткачев В. П. Использование низкоинтенсивного лазерного излучения при алопеции. *Журнал по прикладной эстетике.* 2009; 5: 152—8.
53. Payne J. S. *Diathermy Device. User's Manual.* 2010: 29.
54. Maria-Angeliki G., Alexandros-Evstratios K., Dimitris R., Konstantinos K., et al. Platelet-rich Plasma as a Potential Treatment for Noncicatricial Alopecias. *Int. J. Trichology.* 2015; 7(2): 54—63.
55. Khatu S. Platelet-rich plasma in androgenic alopecia: myth or an effective tool. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 2014; 7(2): 107—10.

Ю. И. ЯРЕЦ

ХРОНИЧЕСКАЯ РАНЕВАЯ ИНФЕКЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

РНПЦ радиационной медицины и экологии человека Минздрава Республики Беларусь, Гомель, Беларусь

Представлены данные, касающиеся особенностей этиологии, патогенеза и течения инфекционного процесса в хронической ране. Основное внимание уделено характеристике бактериальной биопленки — перво-степенного фактора в задержке раневого заживления. Обсуждаются особенности микробиологической диагностики инфекционного процесса, ассоциированного с биопленкой. Рассматривается диагностическая информативность различных методов диагностики и принципов их интерпретации, а также способы детекции биопленки при инфекции хронической раны. Обращается внимание на необходимость разработки доступных и информативных методов анализа формирования биопленки, необходимых для определения тактики лечения хронической раны и мониторинга его эффективности.

Ключевые слова: инфекционный процесс, бактериальная биопленка, раневой процесс, хроническая рана, острая рана.

INFECTION PROCESS IN CHRONIC WOUND: REVIEW OF CURRENT CONCEPTS AND DIAGNOSTIC APPROACHES

Information concerning the etiology, pathogenesis, and course of the infection process occurring in the chronic wound is presented in the review. The article focuses on characterizing the bacterial biofilm as a paramount factor in delaying the wound healing. The peculiarities of the biofilm-associated infections microbiological diagnosis are discussed. The data relating to the diagnostic informative value of different diagnostic methods and their interpretation principles is presented. Special attention is drawn to the necessity of developing affordable and informative methods for analyzing the biofilm formation as being necessary for determining the tactics of chronic wounds management and monitoring its effectiveness.

Key words: infection process, bacterial biofilm, wound healing, chronic wound, acute wound.

HEALTHCARE. 2016; 7: 39—50.

INFECTION PROCESS IN CHRONIC WOUND: REVIEW OF CURRENT CONCEPTS AND DIAGNOSTIC APPROACHES

Yu. I. Yarets

Проблема восстановления утраченного кожного покрова при заболеваниях и повреждениях различной этиологии остается актуальной во всем мире, несмотря на достигнутый уровень оказания медицинской помощи и появление технологически более совершенных перевязочных средств [1, 2].

На процесс репарации влияют ряд этиологических, системных и местных факторов, определяющих особенности патогенеза и различия в течении раневого процесса. Поэтому с позиций биохимических, морфологических, молекулярных, микробиологических и других видов исследований на современном этапе принято разделять понятия «острая» и «хроническая» рана [1, 3, 4].

В норме процесс регенерации раны представляет собой каскад взаимно перекрывающихся стадий, который координируется комплексом активных клеточных и биохимических процессов, включая фагоцитоз, хемотаксис, митогенез, синтез коллагена и других компонентов матрикса [2, 3]. Эти процессы, возникающие в ответ на повреждение, инициируют четыре частично совпадающие, но четко детерминированные

фазы — гемостаза, воспаления, пролиферации и ремоделирования [5, 6]. Восстановление анатомической целостности ткани происходит за непродолжительный период времени (4—6 нед) [3].

Классическая стадийность является характерной для заживления острой раны (ОР), а также хирургической. В отличие от ОР хронический раневой процесс характеризуется наличием дефекта в цепи одной из фаз раневого заживления при сохранении последовательности [7, 8].

К хроническим ранам (ХР) в настоящее время относят трофические язвы голени венозной этиологии, артериальные трофические язвы, диабетические трофические язвы нижних конечностей, пролежни (декубитальные язвы), длительно незаживающие посттравматические раны (после случайной механической или термической травмы), раны после перенесенных гнойно-воспалительных и некротических заболеваний кожи и мягких тканей, а также длительно незаживающие хирургические раны [2].

Первопричинами задержки заживления считаются инфекционный процесс и дисбаланс

иммунных механизмов [7, 9—14]. В связи с тем, что инфекция в ХР развивается медленно и персистирует длительно, нормализация разбалансированных иммунных механизмов также происходит медленно либо стабилизируется, поддерживая воспаление [2, 15—17]. Патопатология хронических ран сложна и разнообразна, но все они имеют общие биохимические и клеточные черты, несмотря на этиологию повреждения [7, 9].

ХР находятся в состоянии пролонгированного патологического воспаления. В реализацию воспалительного процесса при ХР вовлечены как клеточные, так и гуморальные иммунные механизмы [7, 9, 18]. Гуморальные факторы включают избыточную продукцию металлопротеиназ, дисбаланс продукции ростовых факторов и цитокинов, участвующих в раневом заживлении. Основные клеточные изменения иммунных факторов включают дополнительное привлечение и задержку полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в рану, роль которых в задержке заживления реализуется через гиперпродукцию активных форм кислорода и протеиназ, вызывающих деградацию экстрацеллюлярного матрикса [19]. Избыточное нахождение ПЯЛ в ране приводит к повреждению окружающих ее тканей, угнетает миграцию кератиноцитов [20]. Несмотря на активную аккумуляцию в ранах ПЯЛ, деятельность их оказывается не полностью эффективной, бактерии продолжают персистировать.

Инфекционный процесс и хроническая рана

Как известно, интактная кожа, являясь одним из компонентов неспецифической иммунологической резистентности, служит надежным барьером для проникновения инфекции. Повреждение кожи создает входные ворота для внедрения различных патогенов, а наличие раны обеспечивает благоприятную богатую питательными веществами среду, способствующую микробной колонизации, развитию острого и хронического инфекционного процесса [21].

Многообразие штаммов аэробной и анаэробной флоры обнаруживается в ОР и ХР при использовании как традиционных микробиологических методов, так и молекулярных генетических технологий [12, 22, 23]. Различные факторы обуславливают интенсивность микробной пролиферации и персистенции в ХР, включая ви-

рулентность и иные характеристики патогена, состояние местной и системной иммунореактивности, а также выбор метода лечения.

Значение микроорганизмов для заживления раны до сих пор обсуждается. Положительная роль микробной контаминации заключается в привлечении в рану ПЯЛ и моноцитов, повышении количества макрофагов, что необходимо для индукции образования коллагена. Дальнейшее увеличение количества бактерий сопровождается активацией местных и системных иммунных механизмов, повышением выработки протеаз и активных форм кислорода, дополнительным повреждением тканей. Избыток бактерий влияет на качество созревающей грануляционной ткани, нарушает процесс образования рубца [24].

ХР остается открытой на протяжении длительного времени, поэтому бактерии не испытывают существенных препятствий для глубокого проникновения. Пролонгация воспаления в ХР и, как следствие, редукция кровотока, нарушение обменных процессов, уменьшение доставки клеточных элементов делают рану более восприимчивой к инфекции.

Простое присутствие бактерий в ране не эквивалентно понятию «раневая инфекция». Соотношение между функциональным состоянием поврежденных тканей, с одной стороны, и патогенностью микрофлоры, с другой, определяет стадийность в развитии инфекционного процесса. Основными фазами раневой инфекции являются: контаминация, колонизация, критическая колонизация, глубокая и системная инфекция [25—27].

Для контаминации характерно только присутствие микроорганизмов без активной репликации, клинические признаки ответа макроорганизма отсутствуют. Как правило, контаминация не ингибирует раневое заживление [27]. Возможностей иммунных механизмов защиты хватает для сдерживания влияния микроорганизмов на процесс заживления. При колонизации пролиферирующие микробы не вызывают явного повреждения тканей, однако начальные признаки местного воспаления присутствуют, на этой стадии бактерии вносят вклад в задержку заживления [7]. Близка предыдущему понятию критическая колонизация, являющаяся пограничным состоянием, когда рана на нахождение микробов реагирует первыми клиническими признаками, например, усилением боли, экссудации. В зару-

бежной литературе для обозначения критической колонизации также используется термин «поверхностная или локальная инфекция» (superficial (local) infection). Раневая инфекция сопровождается активным размножением бактерий и явными местными (при глубокой инфекции — deep (spreading) infection) и системными (при системной инфекции — systemic infection) клиническими признаками [25, 26].

Важность идентификации каждой стадии определена различиями в тактических подходах к лечению, в частности, необходимостью назначения антисептиков для промывания раны, а также определения необходимости использования системной антибактериальной терапии [5, 13]. Контаминированные и колонизированные раны, когда присутствие микроорганизмов в ране не сопровождается выраженными изменениями клинических показателей, не являются показанием для назначения антисептиков. Наличие микробов в ране считается нормальным, не влияющим на процесс заживления состоянием, если в динамике регистрируется уменьшение размеров раны [26]. Напротив, критическая колонизация (поверхностная инфекция) сопровождается задержкой заживления (размеры раны не изменяются). При таком состоянии показано промывание раны антисептическими препаратами. В свою очередь, глубокая и системная инфекция является показанием для назначения системной антибактериальной терапии. Концепция «критическая колонизация» продолжает дискутироваться, так как в настоящее время отсутствуют четкие клинические и микробиологические критерии ее определения, которые можно было бы использовать в практике [28].

Как известно, классическая инфекция, более характерная для ОР, включает комплекс симптомов — боль, эритему, отек мягких тканей, повышение местной температуры [25]. Диагностика инфекции ОР обычно не представляет труда, наличие четких признаков позволяет клиницисту быстро идентифицировать раневую инфекцию и начать соответствующие лечебные мероприятия [7, 26]. Острая инфекция, как правило, характеризуется быстрым прогрессированием, но и быстрым ответом на адекватную антибактериальную терапию. При ХР возникают трудности в определении стадий колонизации и поверхностной инфекции, или индикации момента перехода одной стадии в

другую при прогрессировании инфекционного процесса. Клиническая картина не всегда дает объективную информацию, симптомы часто бывают скрытыми [28].

Отличительной особенностью ХР является присутствие полимикробной флоры [7, 24, 27, 29, 30]. По мнению Т. Vjarnsholt, ХР всегда содержат микроорганизмы, привести такую рану к стерильному состоянию невозможно и в этом нет необходимости [14]. Исследование микробного пейзажа поверхности ХР с использованием как культуральных методов, так и молекулярно-генетических обнаруживает одновременно от 2 до 5 штаммов различных видов бактерий [11, 16, 22, 27, 31]. С наибольшей частотой (более 40%) из ХР выделяются грамположительные кокки (из них *S. aureus* составляют до 60—85%), вторыми по частоте встречаемости являются неферментирующие бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.* (до 20—30%), энтеробактерии (*Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli* — 10—15%), энтерококки (*E. faecalis* — 10—15%), *Corynebacterium spp.* (5%) [12, 30—36].

Преобладание *S. aureus* среди представителей микрофлоры ХР определено его высокой адгезивной активностью — у *S. aureus* имеются специфические адгезины для связывания с коллагеном, фибриногеном и фибринонектином. Также *S. aureus* обладает различными факторами вирулентности — синтезирует каталазу, плазмокоагулазу, лейкоцидин, а также формирует капсулу, что делает его резистентным к фагоцитозу ПЯЛ [37].

Pseudomonas spp. является вторым по частоте встречаемости представителем микрофлоры ХР [12, 35]. Отмечено, что *P. aeruginosa* редко обнаруживается в ОР [7]. Это объясняется тем, что *P. aeruginosa* легко элиминируется неизмененной иммунной системой. В свою очередь, дефект механизмов иммунного ответа, что наблюдается при ХР, способствует колонизации раны *P. aeruginosa* и развитию инфекционного процесса. Арсенал факторов вирулентности *Pseudomonas* включает различные компоненты — липополисахарид, эндотоксин А, пиоцианин, экзознзим S, эластазу, протеазы, гемолитические и негемолитические фосфолипазы, альгинат, адгезины, ассоциированные с пиллями, ответственные за прикрепление к эпителиальным клеточным рецепторам [8, 9]. Токсины

этих бактерий вызывают микротромбообразование, дисфункцию иммунной системы, активируют макрофаги для реализации провоспалительных медиаторов. Нарушения микроциркуляции, вызванные *P. aeruginosa*, затрудняют доставку кислорода к ране, нарушают работу ПЯЛ, зависимых от кислорода. Другим не менее важным представителем неферментирующих грамотрицательных бактерий, высеваемых при ХР, является *Acinetobacter baumannii*, и в некоторых случаях — *Stenotrophomonas maltophilia* [38].

Последние 20 лет ознаменовались формированием новых представлений об особенностях существования бактерий в организме человека. Основные открытия в этой области связаны с изучением биопленок [7, 39]. Накопившиеся данные свидетельствуют об отличительных свойствах бактерий в составе сообществ, наиболее актуальным из которых для практической медицины является повышенная выживаемость микроорганизмов в биопленках. Биопленки считают основным фактором, способствующим возрастанию числа воспалительных заболеваний инфекционной этиологии, включая ХР [15, 40, 41]. В настоящее время придерживаются мнения, что присутствие бактерии-продуцента биопленки эквивалентно понятию «хроническая инфекция» [39].

Бактериальная биопленка может состоять из одного вида бактерий, а также бывает полимикробной. Бактериальная биомасса биопленки внедрена в толстый слизистый слой, состоящий из полисахаридов, липополисахаридов, амилоида, гликопротеинов и др. [9, 15, 42]. Этот экзополисахаридный матрикс (ЭПМ, или внеклеточное полимерное вещество, — extracellular polymeric substance) синтезируется самими бактериями биопленки после их адгезии к поверхности и является барьером, который защищает микроорганизмы от внешних воздействий [10]. ЭПМ составляет 80—90% массы биопленки, а 10—20% — бактерии [7, 16]. Компоненты ЭПМ обеспечивают прочное прикрепление биопленки к различным поверхностям. В результате деления микробных клеток возникают компактные микроколонии, объединенные этим матриксом [43]. ЭПМ является основным маркером зрелости и выраженности биопленки [15].

В настоящее время доказано, что биопленки способны образовывать более 90% изучен-

ных видов бактерий. В современной зарубежной литературе выделяется понятие инфекций, ассоциированных с биопленкой (в англоязычных публикациях используются термины biofilm-associated infections и biofilm-related infection) [40]. Доказано, что ХР является типичной патологией, ассоциированной с биопленкой [2, 9, 11, 12, 15—17]. Достаточное количество публикаций доказывают трансформацию бактерий из планктонной формы в биопленку и ее первостепенную патогенетическую роль в задержке раневого заживления [2, 32, 33, 44]. Использование высокотехнологичных методов визуализации (сканирующая электронная, конфокальная лазерная, атомно-силовая и трансмиссионная электронная микроскопии) и молекулярно-генетических технологий (ПЦР, гибридизация *in situ* PNA-FISH) доказало колонизацию ХР биопленкой [7, 16, 20, 32, 33]. Наличие в ране нежизнеспособных тканей служит хорошей питательной средой для бактерий, что поддерживает уровень колонизации раны, способствует образованию биопленки и ее сохранению. В результате ХР является идеальной средой для формирования биопленки. В зарубежной литературе используется выражение, что ХР — место хранения для микроорганизмов («a safe haven for microorganisms») [15, 32].

Любые виды бактерий образуют биопленки, но наибольшее количество публикаций, связанных с изучением биопленки при ХР, посвящено инфекции, обусловленной *P. aeruginosa* и *S. aureus* [2, 16]. Выбор этих штаммов в качестве объекта исследования связан с продукцией множества факторов вирулентности, вовлеченных в хронизацию инфекции и задержку раневого заживления [31]. Кроме того, эти микроорганизмы способны модулировать свою вирулентность для оптимизации выживания и персистенции [7, 45].

Биопленка существенно отличается от планктонной бактерии структурной организацией, экспрессией генов, антибиотикорезистентностью, взаимодействием с компонентами врожденной и приобретенной иммунной системы. Некоторые авторы сравнивают биопленку с многоклеточным организмом [15]. В связи с этим и инфекционный процесс, ассоциированный с биопленкой, будет иметь свои особенности [14, 16]. Основное вещество биопленки — ЭПМ — признается основным компонентом патогенности биопленки. Он служит барьером

для клеток воспаления и антибиотиков, формируя основную защиту бактерий в ране от действия иммунной системы [19]. ЭПМ предотвращает проникновение в биопленку крупных молекул (например, антител) и клеток воспаления [15]. При проведении исследований *in vivo* выявлено, что агрегаты бактерий находятся преимущественно возле участков некротических тканей, гноя. Образованные в ране микроколонии биопленки, как было показано на примере *Pseudomonas*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, окружаются клетками иммунной системы, преимущественно ПЯЛ, однако их пенетрация в биопленку отсутствует [7, 20, 33]. Это сопровождается слабо выраженным воспалительным ответом, нарушением эпителиальной миграции и роста грануляционной ткани, задержкой раневого заживления и формированием ХР. Также был продемонстрирован эффект синергизма различных видов бактерий в полимикробной биопленке, предопределяющий вирулентность биопленки и преобладающий патогенетический эффект в хронизации раневого процесса [7, 15, 22, 46].

ЭПМ зрелой биопленки является также диффузным барьером для маленьких молекул, таких как антибактериальные препараты. Антибиотикорезистентность — наиболее важный механизм выживания биопленки. Результаты исследований *in vitro* показали, что минимальная ингибирующая концентрация антибактериального препарата для биопленки во много раз выше, чем для планктонной формы [9, 13, 14, 19, 39, 42]. В результате стандартная терапия способна справиться только с отдельно существующими планктонными клетками, в то время как бактерии внутри биопленки способны размножиться и поддерживать хроническое течение процесса. В длительно незаживающей ране сформированная «старая» биопленка является более резистентной к антимикробным препаратам, чем «молодая», слабо организованная [8]. Это связано с тем, что в более зрелой биопленке бактерии имеют низкую метаболическую активность, что также делает их устойчивыми к антибактериальным и антисептическим препаратам, поэтому в ряде случаев отсутствует ожидаемый эффект от их применения [13]. В итоге складываются условия для поддержания хронического воспаления и формирования неэффективного иммунного ответа [2, 8].

Существует мнение, что распределение бактерий-продуцентов в ХР не происходит случайно. В исследованиях с использованием технологии гибридизации *in situ* PNA-FISH и количественной ПЦР было показано, что биопленка *Pseudomonas aeruginosa* находится глубже в ткани раны, чем биопленка *Staphylococcus aureus*. При этом установлено, что бактерии находятся близко друг другу, но при этом не смешиваются [10, 20, 33]. Авторы предположили, что именно та биопленка, которая находится в более глубоких тканях раны, вызывает остановку заживления и хронизацию воспаления.

Еще одно уникальное свойство полимикробных биопленок — совокупные защитные свойства, так называемый *quorum sensing*, когда бактерии различных видов могут передавать между собой различные молекулы и реагировать на сигналы [10, 14, 15, 19]. Например, антибиотикостойчивые бактерии способны выделять защитные ферменты или антибиотикосвязывающие белки, которые могут защищать соседние антибиотикочувствительные бактерии в биопленке. Также они могут передавать другим бактериям гены, отвечающие за антибиотикорезистентность, даже между различными видами бактерий. Показано, что специфические характеристики ЭПМ биопленок, присущие одному виду бактерий, могут играть существенную роль в способности других видов присоединяться и внедряться в существующую биопленку [47]. На стадии зрелой биопленки также происходит высвобождение части клеток в виде планктонных форм и их диссеминация [48].

Таким образом, биопленки существенно повышают толерантность микроорганизмов вплоть до формирования полной резистентности к факторам (механизмы иммунной защиты, антибиотики, антисептики), которые могли бы легко уничтожить этих же самых микробов в случае их роста в незащищенном, планктонном состоянии [2, 15, 18].

Иммунная система макроорганизма предпринимает попытки разрушить биопленку путем повышения секреции протеаз (эластаза, металлопротеиназы), антимикробных ферментов (миелопероксидаза, лизоцим), активных форм кислорода, однако эффективность их недостаточная. Хронический воспалительный ответ, формируемый в ране, не приводит к успешному удалению биопленки. В связи с этим была выдвинута гипотеза о том, что подобный ответ «выго-

ден» биопленке. Хроническая инфекция обуславливает те симптомы, которые наиболее «удобны» для нее [10, 49]. Так, индуцируя неэффективный воспалительный ответ, биопленка предохраняет образующие ее микроорганизмы и усиливает выработку экссудата, который, в свою очередь, является источником питания и средством ее сохранения.

Существование бактерий в биопленке принципиально отличает ХР от ОР, среди которых только 6% имеют сформированную биопленку [24, 32, 49].

Микробиологическая диагностика инфекционного процесса, ассоциированного с биопленкой

Несмотря на первостепенную роль инфекции в патогенезе задержки заживления, в настоящее время диагностика инфекционного процесса именно в ХР представляет определенные трудности, что, прежде всего, связано с существованием бактерий в биопленке [50]. Клиническая картина не всегда дает объективную информацию [28]. Это обусловлено тем, что основная масса антигенов бактерий скрыта защитным матриксом биопленки, в результате активность иммунного ответа является недостаточной для развития классических первичных клинических признаков воспаления [9, 33].

Для исследования микроорганизмов могут быть использованы различные методы диагностики в ХР, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Известно, что молекулярно-генетические методы обладают наиболее высокой диагностической информативностью и доказательностью, способны идентифицировать до 98% известных бактерий [10, 13, 51]. Однако данные технологии являются наиболее рекомендованными для научных исследований. Дороговизна оборудования и расходных материалов существенно ограничивает использование молекулярно-генетических методов в повседневной клинической практике при диагностике раневой инфекции [8, 15, 26].

В настоящее время стандартное микробиологическое исследование совместно с клинической оценкой раны признано клиницистами как простое, доступное и неинвазивное средство первичной диагностики инфекционного процесса в ране. Микробиологический посев позволяет выявить преобладающую флору в ране, идентифицировать ее фенотипическую чувст-

вительность и резистентность к антибиотикам, обосновать антибактериальную терапию при развитии системной инфекции, а также оценить ответ на проводимую антибактериальную терапию [13, 26, 52, 53]. Культуральное исследование обладает необходимой диагностической информативностью. При проведении параллельных исследований микрофлоры раны с использованием культуральных и молекулярно-генетических методов обнаружено совпадение результатов, в частности для тех бактерий, для которых установлена преобладающая патогенетическая роль в задержке заживления и развитии осложнений [13, 23, 29]. Согласно современным рекомендациям по лечению ран, результаты посева должны приниматься во внимание при оценке состояния раны и определении тактики ее лечения [52—54].

Существуют стандартные требования преаналитического этапа микробиологического исследования мазков из ран, касающихся, прежде всего, взятия, хранения, транспортировки образцов. Использование в качестве материала для исследования биоптата ткани хотя и является золотым стандартом, однако имеет ограниченное применение в связи с инвазивностью, болезненностью, трудоемкостью, возможностью нарушения процесса заживления, а также невозможностью частого забора (только при процедуре дебридмента) [54]. В связи с этим биопсия раны не рекомендуется для широкого применения [27]. Ее следует проводить только в определенных ситуациях, когда возбудитель является труднокультивируемым, например, при туберкулезе кожи для выявления атипичных микобактерий, актиномицетов, лейшманий и др. [55]. В таких случаях также показано использование методов молекулярной диагностики для индикации и идентификации возбудителя. Взятие биопсийного материала является актуальным для тропического региона, в странах Европы рекомендован забор мазков из ран [53, 55].

Исследование мазка из раны является наиболее предпочтительным по причине относительной дешевизны, простоты и неинвазивности, при этом полученные результаты сопоставимы с результатами микробиологического анализа тканевых биоптатов [56, 57]. Для обеспечения точности результата посева мазок из раны должен забираться после очистки поверхности раны от детрита стерильным физиологи-

ческим раствором или водой. Недопустимо промывание раны антисептиками перед взятием мазка [51]. Основные технологии взятия мазка из раны — Z-метод и метод N. S. Levine. При Z-методе мазок из раны берется путем прокатывания стерильного тампона в зигзагообразном направлении по поверхности раны, избегая ее края. Данный способ используется для взятия материала из относительно больших по размеру ран (более 5 см²). Метод забора, описанный N. S. Levine, предполагает роллинг тампона от центра к периферии по всей поверхности небольшой по размеру раны (менее 5 см²). Технология N. S. Levine в настоящее время рекомендована World Union of Wound Healing Societies (WHWUS, 2009) и признается золотым стандартом [53]. Метод показывает лучшие результаты в плане определения разнообразия микрофлоры, чем взятие биологического материала путем биопсии [27]. Также отмечено, что взятие мазка из раны по методу N. S. Levine наиболее предпочтительно для получения планктонных бактериальных клеток с целью анализа их способности формировать биопленку [51, 54]. Также в настоящее время разработана методика забора Essen Rotary, когда мазок берется от периферии к центру раны в спиральном направлении с небольшим давлением [56].

Обзор современных источников литературы показывает отсутствие четких рекомендаций по интерпретации результатов микробиологического исследования мазков из острых и ХР [53]. В лабораториях этиологическую значимость выделяемых условно-патогенных организмов принято определять преимущественно с учетом источника их выделения и концентрации в материале. Однако количественный критерий не всегда определяет способность изолята вызывать заболевание, которое в определенной степени связано с набором его факторов патогенности. При обосновании этиологической значимости условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из ран, традиционно используется количество 10⁵ КОЕ/г ткани или мл экссудата, что постулировалось в ряде работ [58]. При превышении этого количества рана считается инфицированной, а бактерия, выделенная в титре 10⁵ КОЕ и более, считается этиологически значимой и рана признается инфицированной. В свою очередь, постановка диагноза инфекции, сопровождаемой признаками системного воспалительного ответа, является показа-

нием к местной и системной антимикробной терапии [25]. Микробное загрязнение раны в меньшей степени, чем 10⁵ КОЕ/мл, рассматривается в плане применения антимикробной терапии в случае нахождения в ране инородных материалов, развития гематомы, наличия у пациента иммунокомпрометирующего состояния. Однако данные рекомендации наиболее применимы в случаях инфекции ОР, полученных случайным образом, обычно контаминированных микрофлорой окружающей среды. В случае ХР количество 10⁵ КОЕ не может приниматься за стандарт в рутинном клиническом исследовании и не является достаточным критерием для оценки риска раневой инфекции [28]. Исходя из морфофункционального состояния тканей, патогенности микроорганизмов, методов хирургического и консервативного лечения, техники закрытия раны, критическое число микроорганизмов может широко варьировать [7]. В зависимости от состояния иммунной системы и патогенности выделяемой флоры контаминация раны может быть представлена как потенциальная в плане риска развития инфекции, несмотря на низкое микробное число [28].

Таким образом, особенности патогенеза ХР, такие как существование пролонгированного воспаления, постоянное присутствие микробной флоры в виде полимикробного сообщества — биопленки, количественный состав представителей которой может быть совершенно различным, а также длительность стационарного лечения таких пациентов и, соответственно, контаминированность ран внутрибольничной флорой, требуют пересмотра подходов к диагностике различных этапов инфекционного процесса при ХР, что в настоящее время признается большинством исследователей.

Актуальность биопленки в патогенезе ХР обосновывает необходимость использования лабораторных методов ее определения. Несмотря на почти 30-летнюю историю изучения биопленок, в настоящее время не разработаны неинвазивные методы анализа бактериальной биопленки, доступные для широкого клинического применения [15, 19, 26]. Косвенными признаками биопленки считаются резистентность к антимикробным препаратам и расхождение результата посева с клиническим состоянием раны [59]. Классическое бактериологическое исследование оптимизировано для выращивания планктонных бактерий и не предназ-

начено для анализа формирования биопленки [4, 26]. Поэтому для максимально эффективно воздействия на инфекционный процесс культуральное исследование в клинической практике должно быть дополнено доступными, быстрыми и информативными методами анализа биопленки [4, 40].

В современной литературе представлена информация о большом количестве методов культивирования и индикации биопленок *in vivo* и *in vitro* [40]. Однако большинство из них имеют преимущественно научное значение. Так, динамические методы подразумевают использование промышленных аппаратов — лабораторных ферментеров, проточных систем с непрекращающимся протоком питательной среды. Образование биопленки контролируется в режиме реального времени с использованием сложных микроскопических методов — конфокальной сканирующей лазерной, атомно-силовой и электронной микроскопии. Трудоемкость данных методов, высокая стоимость оборудования и его эксплуатации, большие объемы потребления питательных сред, необходимость применения дорогостоящих специальных красителей для микроскопии, длительность культивирования более 3 сут существенно ограничивают их применение в клинической лабораторной микробиологии. Кроме того, биопленка, воспроизведенная *in vitro*, характеризуется высокой структурной организацией и является более подходящим объектом для научных исследований. Биопленка ХР не является точным аналогом биопленки, выращенной в ферментере, в связи с этим для широкого клинического применения должны использоваться другие, более доступные методы исследования [7, 50].

Известные статические методы анализа биопленки недостаточно объективны. Так, известный метод ее оценки при культивировании бактерий в лунках иммунологических планшетов позволяет анализировать только накопление биомассы, так как используемый для детекции краситель генцианвиолет избирательно окрашивает клетку [60]. Изолированное использование методики окраски генцианвиолетом дает возможность оценить только начальный этап формирования биопленки — адгезию. Первичная адгезия микробов к твердой поверхности является обратимой за счет неспецифических физико-химических сил взаимодействия между молекулами и структурами на поверхности мик-

роорганизма и твердого субстрата (Ван-дер-Ваальсовы, гидрофобные, электростатические, дисперсионные силы Лондона). Однако к такому типу адгезии способны как живые, так и убитые клетки, которые будут также окрашены генцианвиолетом. Например, убитые УФ-, γ -излучением или нагреванием *P. fluorescens* не теряют свою способность к адгезии [61]. Этот факт существенно ограничивает использование для анализа биопленки только метода исследования G. D. Christensen (1985), так как он не позволяет адекватно оценить образование ЭПМ, который, естественно, синтезируется живыми бактериями.

В то же время метод, широко используемый для оценки накопления матрикса биопленки, является качественным. Так, выращивание бактерий производится на чашках Петри со средой, в которую добавляется краситель Congo Red (Конго красный), являющийся специфичным для окраски основного вещества биопленки [62]. Оценка выполняется визуально по характеру окраски выросших колоний. При этом анализируется уже сформированная биопленка после инкубации в течение 24 или 48 ч. Это не позволяет оценить временные особенности основных этапов образования биопленки, что ограничивает возможности использования в клинической микробиологии с целью обоснования выбора тактики лечения, направленной на разрушение ЭПМ и препятствие его реформированию.

В настоящее время определены рекомендации по лечению ран, направленные преимущественно на биопленку, в англоязычной литературе используется термин «biofilm-based wound care (management)» (лечение ран с биопленкой), представляющий собой комбинированную стратегию, основанную на элементах подготовки раневого ложа для снятия массы биопленки и предотвращения реконструкции последней [9, 11, 39, 50]. В настоящее время использование методов лечения, направленных на биопленку, считается частью концепции «wound bed preparation» [9]. Иницируются исследования, связанные с поиском информативных методов индикации биопленки в ХР и разработкой руководств по ее устранению [16]. Предложены алгоритмы действий для лечения ХР, содержащих биопленку [8, 63]. Основными направлениями являются дебридмент, использование повязок с антимикробными препаратами, антибиотиков

и средств для очищения раны, воздействующих на биопленку.

Механическое удаление биопленки — дебридмент раны — ключевая процедура, один из наиболее эффективных методов уменьшения биомассы биопленки. Данные методы включают удаление патологически измененной, некротизированной и контаминированной ткани, гноя из раны, что обеспечивает благоприятные условия для активации процессов заживления [8, 11]. Существуют различные методы дебридмента, начиная с острого иссечения и заканчивая способами химического очищения, каждый из которых имеет преимущества и недостатки. Наибольшее количество исследований посвящено ответу биопленки на использование ультразвукового дебридмента. Низкочастотный ультразвук обеспечивает удаление нежизнеспособных тканей, снижает микробное число, активирует заживление за счет привлечения в рану новых клеток, стимуляции макрофагов, коллагенообразования, ангиогенеза и фибринолиза [64]. Особенно важно действие ультразвука с целью обеспечения синергизма с антибактериальными препаратами. Показано, что предварительная обработка биопленки *Pseudomonas aeruginosa* низкочастотным ультразвуком повышает чувствительность штаммов к аминогликозидам (тобрамицин), что, в свою очередь, сказывается на эффективности терапии. На модели хронической раны *in vitro* выявлено, что наряду с разрушением биопленки ультразвуковое воздействие повышает чувствительность к антисептикам [65]. С другой стороны, низкочастотный ультразвук при его изолированном применении обеспечивает механическое удаление биопленки с поверхности раны и разрушение матрикса биопленки, что также повышает восприимчивость к другим видам лечения [39, 64].

Исследователи обращают внимание на то, что рана должна быть обследована на биопленку в процессе применения таргетных программ и методов лечения [4, 8]. Однако в связи с отсутствием четких рекомендаций по лабораторному мониторингу способности бактерий образовывать биопленку в ответ на тот или иной вид лечения оптимальные подходы к тактике лечения до сих пор не определены. На сегодняшний день ни один из методов дебридмента не обеспечивает удаление биопленки полностью, поэтому в течение нескольких суток любые ос-

тавшиеся бактерии или биопленки потенциально могут вырасти вновь и сформировать полноценную биопленку [15]. Однако период реформирования биопленки создает так называемое терапевтическое окно, обеспечивающее эффективное действие факторов иммунитета и лечебных мероприятий [10]. Предполагается, что дебридмент раны должен проводиться регулярно. Однако до сих пор не определена оптимальная частота, обеспечивающая, с одной стороны, эффективное удаление биопленки и достаточную активацию иммунных механизмов репарации, что, по сути, представляет собой перевод ХР в ОР, а с другой — не допускающая чрезмерного повреждения здоровых структур вновь формирующихся структур грануляционной ткани.

Биопленка, механически удаленная путем дебридмента, способна восстанавливаться за счет: 1) роста фрагментов, оставшихся после очистки/иссечения; 2) размножения планктонных бактерий, высвободившихся из оставшейся биопленки; 3) роста биопленки из вновь внесенных микроорганизмов. В связи с этим современные методы лечения ран, наряду с методами дебридмента, включают в себя меры, направленные на предотвращение реконтаминации раны и восстановление полноценной структуры биопленки. Так, обработка ран местными антимикробными средствами предназначена для уничтожения планктонных микроорганизмов. Доказанная полимикробная природа биопленок ран предполагает использование антисептических препаратов широкого спектра действия, вызывающих прежде всего гибель, а не ингибирование микроорганизмов. Рекомендованными в настоящее время антимикробными средствами для обработки ран являются препараты серебра, йода, хлоргексидин, полигексаметиленбигуаниды [28, 39, 51]. Изучение чувствительности биопленок бактерий к различным веществам, обладающим активирующим действием на аутолитические системы планктонных клеток и биопленок, является перспективным лабораторным исследованием для разработки новых антибактериальных средств местного действия против инфекции ХР [51].

Учитывая, что ЭПМ биопленки является основным в защите бактерий от действия иммунной системы, антибактериальных препаратов и методы дебридмента направлены преимущественно на разрушение этого компонента, оцен-

ка его формирования в динамике будет эффективным средством мониторинга эффективности проводимого лечения.

Другим методом, доказавшим свою эффективность в терапии ХР, является лечение контролируемым отрицательным давлением — вакуум-терапия [49]. За счет активного удаления избыточного раневого отделяемого, веществ, замедляющих заживление раны, вакуум-терапия способствует уменьшению локального интерстициального отека тканей, межклеточного давления, усилению местного крово- и лимфообращения и транскапиллярного транспорта, что в результате улучшает раневую среду и питание тканей, а также увеличивает скорость формирования грануляционной ткани [66]. Одними из важнейших преимуществ вакуум-терапии являются деконтаминация ХР и повышение чувствительности бактерий биопленки к антисептикам [67]. Кроме того, уменьшение частоты перевязок у стационарного пациента, а значит, и контакта раны с инструментом и воздухом лечебного учреждения, руками медицинского персонала снижает риск контаминации раневой поверхности госпитальными штаммами микроорганизмов при применении вакуум-терапии. Все это создает препятствия для реформирования биопленки в ХР.

Отсутствие явных клинических симптомов и отработанных лабораторных методик для определения биопленок не дают возможность определить эффективную реконтаминацию и конкретизировать момент подавления реформирования биопленки. С одной стороны, наиболее показательным в этом случае является прогрессирующее заживление раны — уменьшение ее размеров. С другой стороны, одним из эффективных подходов к лечению ран является активная хирургическая тактика, включающая пластическое закрытие раны после соответствующей подготовки. По данным ряда авторов, частота осложнений данной операции в виде лизиса лоскута или его нестабильности в процессе приживления составляет 10—30% [68]. Учитывая, что хирургическое восстановление кожного покрова путем аутодермопластики проводится при наличии четких признаков готовности раны, возможно, существуют другие причины, препятствующие фиксации лоскута, обусловленные не только клиническим состоянием раны. В настоящее время они до конца не выяснены [69]. Предполагается,

что на процесс приживления лоскута влияет нарушение местного кровотока, а также технические факторы (нерадикальность иссечения, недостаточный гемостаз, дефекты трансплантатов и их укладки, нарушение больным предписанного режима [68]. В ретроспективном исследовании Т. Hogsberg исход аутодермопластики у пациентов с хроническими венозными язвами в виде отторжения или частичного приживления пересаженного кожного лоскута коррелировал с присутствием в ране *P. aeruginosa*, детектированным культуральным методом и методом флюоресцентной *in situ*-гибридизацией FISH. Показано, что только 33% ран, содержащих *P. aeruginosa*, заживали после аутодермопластики, в отличие от ран, не содержащих *P. aeruginosa*, в которых заживление происходило в 77% случаев. С использованием метода логистической регрессии авторы выявили, что *P. aeruginosa* является единственным предиктором приживления. Выдвинута гипотеза о роли микробного фактора в процессе приживления аутодермотрансплантата и указано на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении [69]. Связь отторжения аутодермотрансплантата с наличием в ране *P. aeruginosa*, образующей биопленку, была показана и в других исследованиях [70]. С другой стороны, существует мнение, что на процесс заживления раны, даже при наличии в ней биопленки, влияют другие факторы, отражающие изменение местных и системных факторов иммунитета в процессе заживления.

Таким образом, обзор источников литературы показывает, что только в последние годы клиницисты начали принимать во внимание значение различий, которые существуют в инфекционном процессе, вызванном планктонной бактерией и биопленкой. В настоящее время четкие рекомендации по интерпретации результатов микробиологического исследования при инфекционном процессе в ХР отсутствуют. Учитывая доказанную роль биопленки в хронизации раневого процесса, исследователи указывают на клиническую значимость детекции биопленки и необходимость оптимизации лабораторных методов ее исследования.

Контактная информация:

Ярец Юлия Игоревна.
Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека.
246040, г. Гомель, ул. Ильича, 290; сл. тел. (8-0232) 37-99-25.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев Ю. К. Заживление острых и хронических ран. *Военная медицина*. 2010; 2: 106—10.
2. Trostrup H., Bjarnsholt T., Kirketerp-Moller K., et al. What is new in the understanding of non healing wounds epidemiology, pathophysiology, and therapies. *Ulcers*, Hindawi Publishing Corporation. 2013. Article ID 625934: 8 p.
3. Torre J. I., Chambers J. A. Wound healing, chronic wounds. 2008. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1298452>.
4. Винник Ю. С., Салмина А. Б., Дробушевская А. И. и др. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран. *Новости хирургии*. 2011; 3(19): 101—10.
5. Schultz G. S., Sibbald R. G., Falanga V., et al. Wound bed preparation: a systemic approach to wound management (*Wound Repair Regen*. 2013; 11 (Suppl. 1): 1—28.
6. Broughton G. 2nd, Janis J. E., Attinger C. E. *Wound Healing: an Overview. Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006; 117 (Suppl. 7): 1e-S—32e-S.
7. Bjarnsholt T., Kirketerp-Moller K., Jensen P. O., et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair and Regeneration*. 2008; 16: 2—10.
8. Wolcott R. D., Rhoads D. D., Bennett M. E., et al. Chronic wounds and the biofilm paradigm. *J. Wound Care*. 2010; 19(2): 45—53.
9. Wolcott R. D., Rhoads D. D., Dowd S. E. Biofilms and chronic wound inflammation. *J. Wound Care*. 2008; 17(8): 333—41.
10. Wolcott R., Dowd S. The role of biofilms: are we hitting the right target? *Current concepts in wound Healing: Update 2011. Plastic and reconstructive surgery*. 2011; 127 (Suppl. 1): 28S—37S.
11. Rhoads D. D., Wolcott R. D., Sun Y., Dowd S. E. Comparison of culture and molecular identification of bacteria in chronic wounds. *Int. J. Mol. Sci*. 2012; 13(3): 2535—50.
12. Mihai M. M. Identification and phenotypic characterization of the most frequent bacterial etiologies in chronic skin ulcers. *Rom. J. Morphol. Embryol*. 2014; 4(55): 1401—8.
13. Misisic A. M., Gardner S. E., Grice E. A. The wound microbiome: modern approaches to examining the role of microorganisms in impaired chronic wound healing advances in wound care. *Adv. Wound Care*. 2014; 7(3): 502—10.
14. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS Suppl*. 2013; 136: 1—51.
15. Percival S. L., McCarty S. M., Lipsky B. Biofilms and wounds: an overview of the evidence. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2015; 4(7): 373—81.
16. Zhao G., Usui M. L., Lippman S. I., et al. Biofilms and inflammation in chronic wounds. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2013; 2(7): 389—99.
17. Grice E. A., Segre J. A. Interaction of the microbiome with the innate immune response in chronic wounds. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2012; 946: 55—68.
18. Woods E., Davis P., Barnett J., Percival S. L. Wound healing, immunology and biofilms. In: Percival S. L., Cutting K., eds. *Microbiology of Wounds*, BocaRaton, FL: CRC Press; 2010: 271—92.
19. Mengi S., Vohra P., Sawhney N., Singh V. A. Biofilms: a diagnostic challenge in persistent infections. *Int. J. Res. Med. Health Sci*. 2013; 2(3): 1—9.
20. Fazli M., Bjarnsholt T., Kirketerp-Moller K., et al. Quantitative analysis of the cellular inflammatory response against biofilm bacteria in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2011; 19(3): 387—91.
21. Scales B. S., Huffnagle G. B. The microbiome in wound repair and tissue fibrosis. *J. Pathol*. 2013; 229(2): 323—31.
22. Seth A. K., Geringer M. R., Gurjala A. N., et al. Understanding the host inflammatory response to wound infection: an in vivo study of *Klebsiella pneumoniae* in a rabbit ear wound model. *Wound Repair Regen*. 2012; 20(2): 214—25.
23. Price L. B., Liu C. M., Frankel Y. M., et al. Macroscale spatial variation in chronic wound microbiota: a cross-sectional study. *Wound Repair Regen*. 2011; 19(1): 80—8.
24. Sussman C. Assessment of the skin and wound. In: Sussman C., Bates-Jensen B., eds. *Wound care: a collaborative practice manual for health professionals*, 3rd edn. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 85.
25. Sibbald R. G., Woo K., Ayello E. A. Increased bacterial burden and infection: the story of NERDS and STONES. *Adv. Skin Wound Care*. 2006; 19(8): 447—61.
26. Young L. Identifying infection in chronic wounds. *Wound Practice and Research*. 2012; 20(1): 38—44.
27. Ramsay S., Covan L., Davidson J. M., et al. Wound samples: moving towards a standardised method of collection and analysis. *Int. Wound J*. 2015; doi: 10.1111/iwj.12399. [Epub ahead of print].
28. Dissemmond J., Assadian O., Gerber V., et al. Classification of wounds at risk and their antimicrobial treatment with polihexanide: a practice-oriented expert recommendation. *Skin Pharmacol. Physiol*. 2011; 24(5): 245—55.
29. Han A., Zenilman J. M., Melendez J. H., et al. The importance of a multifaceted approach to characterizing the microbial flora of chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2011; 19(5): 532—41.
30. Salavastru C. M., Nedelcu L. E., Tiplica G. S., et al. Management of leg ulcers in patients with chronic venous insufficiency: the experience of a Dermatology Clinic in Bucharest, Romania. *Dermatol. Ther*. 2012; 4(25): 304—13.
31. Bessa L. J., Fazii P., Di Giulio M., et al. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection. *Int. Wound J*. 2013; 2: 15—22.
32. James G. A., Swogger E., Wolcott R., et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2008; 16(1): 37—44.
33. Kirketerp-Moller K., Jensen P., Madsen K., et al. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds. *J. Clin. Microbiol*. 2008; 46(8): 2717—22.
34. Rani T. S., Lakshmi T. M., Sankeerthi Ch. S. L., et al. Distribution of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in chronic wounds. *Journal of current trends in clinical medicine and laboratory biochemistry*. 2013; 1(2): 15—9.
35. Korber A., Schmid E. N., Buer J., et al. Bacterial colonization of chronic leg ulcers: current results compared with data 5 years ago in a specialized dermatology department. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2010; 24(9): 1017—25.
36. Jockenhofer F. Bacterial spectrum colonizing chronic leg ulcers: A 10-year comparison from a German wound care center. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2014; 12: 1121—7.

37. Dissemmond J. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): diagnostic, clinical relevance and therapy. *J. Dtsch Dermatol. Ges.* 2009; 6: 544—51.
38. Hansen N. Rapid identification of *Stenotrophomonas maltophilia* by peptide nucleic acid uorescence in situ hybridization. *New Microbes New Infect.* 2014; 2(3): 79—81.
39. Alhede M., Alhede M. The biofilm challenge. *EWMA Journal.* 2014; 14(1): 1—5.
40. Lebeaux D., Chauhan A., Rendueles O., Beloin C. From in vitro to in vivo models of bacterial biofilm-related infections. *Pathogens.* 2013; 2: 288—56.
41. Cooper R. Biofilms and wounds: much ado about nothing? *Wounds UK.* 2010; 6(4): 84—90.
42. Burmolle M., Thomsen T. R., Fazli M., et al. Biofilms in chronic infections — a matter of opportunity—monospecies biofilms in multispecies infections. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2010; 59(3): 324—36.
43. Grant S. S., Hung D. T. Persistent bacterial infections, antibiotic tolerance, and the oxidative stress response. *Virulence.* 2013; 4(4): 273—83.
44. Grice E. A., Kong H. H., Renaud G., et al. A diversity prole of the human skin microbiota. *Genome Res.* 2008; 18(7): 1043—50.
45. Kolar S. L., Ibarra J. A., Rivera F. E., et al. Extracellular proteases are key mediators of *Staphylococcus aureus* virulence via the global modulation of virulence-determinant stability. *Microbiologyopen.* 2013; 2(1): 18—34.
46. Pastar I., Nusbaum A. G., Gil J., et al. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. *PLoS One.* 2013; 8(2): e56846.
47. Liu Y., Li J. Role of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in the initial adhesion, growth and detachment of *Escherichia coli* in porous media. *Environ. Scie. Technol.* 2008; 42(2): 443—9.
48. Lindsay D., Holy A. Bacterial biofilms within the clinical setting: what healthcare professionals should know. *J. Hosp. Infect.* 2006; 64(4): 313—25.
49. Phillips P. L. Biofilms Made Easy. *Wounds International.* 2010; 1(3). Available at: http://www.woundsinternational.com/pdf/content_8851.pdf.
50. Webb R., Cutting K. Biofilm the challenge. *J. Wound Care.* 2014; 23(11): 519.
51. Percival S. L., Cooper R., Lipsky B. Antimicrobial interventions for wounds. In: Percival S. L., Cutting K., eds. *Microbiology of Wounds.* Boca Raton, FL: CRC Press, 2010: 293—328.
52. Dissemmond J. Modern wound care — practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *J. Dtsch Dermatol. Ges.* 2014; 5: 541—54.
53. Schwarzkopf A., Dissemmond J. Indication and practical implementation of microbiologic diagnostics in patients with chronic wounds. *J. Dtsch Dermatol. Ges.* 2015; 3: 203—9.
54. Angel D. E., Lloyd P., Carville K., Santamaria N. The clinical efficacy of two semi-quantitative wound swabbing techniques in identifying the causative organism(s). *Int. Wound J.* 2011; 8: 17685.
55. Kempf W., Flaig M. J., Kutzner H. Molecular diagnostics in infectious skin diseases. *J. Dtsch Dermatol. Ges.* 2013; 11 (Suppl. 4): 50—8.
56. Al Ghazal P., Korber A., Klode J., et al. Evaluation of the Essen Rotary as a new technique for bacterial swabs: results of a prospective controlled clinical investigation in 50 patients with chronic leg ulcers. *Int. Wound J.* 2014; 11: 44—9.
57. Gjodsbol K., Skindersoe M. E., Christensen J. J., et al. No need for biopsies: comparison of three sample techniques for wound microbiota determination. *Int. Wound J.* 2012; 9: 295—302.
58. Robson M. C., Mannari R. J., Smith P. D., Payne W. G. Maintenance of wound bacterial balance. *Am. J. Surg.* 1999; 178(5): 399—402.
59. Parsek M. R., Singh P. K. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annu Rev. Microbiol.* 2003; 57: 677—701.
60. Christensen G. D., Simpson W. A., Younger J. J., et al. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of *Staphylococci* to medical device. *J. Clin. Microbiol.* 1985; 22(6): 996—1006.
61. Piette J. P., Idziak E. S. A model study of factors involved in adhesion of *Pseudomonas fluorescens* to meat. *Appl. Environ. Microbiol.* 1992; 58(9): 2783—91.
62. Freeman D. J., Falkner F. R., Keane C. T. New method for detecting slime production by coagulase negative staphylococci. *J. Clin. Pathol.* 1989; 42: 872—4.
63. Hess C. T. Biofilm intervention pathway: an idealized algorithm. *Adv. Skin Wound Care.* 2012; 25(10): 480.
64. Gillian B. Low frequency ultrasonic debridement: a new tool in our armoury? *J. Foot Ankle Res.* 2011; 4 (Suppl. 1): 7.
65. Crone S., Garde C., Bjamsholt T., et al. A novel in vitro wound biofilm model used to evaluate low-frequency ultrasonic-assisted wound debridement. *J. Wound Care.* 2015; 24(2): 64—72.
66. Nather A., Chionh S. B., Han A. Y. Y., et al. Effectiveness of vacuum-assisted closure (VAC) therapy in the healing of chronic diabetic foot ulcers. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2010; 39(5): 353—8.
67. Phillips P. L., Yang Q., Schultz G. S. The effect of negative pressure wound therapy with periodic instillation using antimicrobial solutions on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm on porcine skin explants. *Int. Wound J.* 2013. 10 (Suppl.1): 48—55.
68. Garcia-Roca R., Lasko D. S. Complications of skin grafting. In: Cohn M. S., Barquist E., Byers P. M., eds. *Complication in surgery and trauma.* Florida, USA: CRP Press, 2006: 539—45.
69. Hogsberg T., Bjamsholt T., Thomsen J. S., Kirketerp-Moller K. Success rate of split-thickness skin grafting of chronic venous leg ulcers depends on the presence of *Pseudomonas aeruginosa*: a retrospective study. *PLoS ONE.* 2011; 6(5): e20492.
70. Thomsen T. R., Aasholm M. S., Rudkjoberg V., et al. The bacteriology of chronic venous leg ulcer examined by culture-independent molecular methods. *Wound Repair Regen.* 2010; 18(1): 38—49.

И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ, А. В. ЛАВРИНЕНКО

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

В представленном обзоре с позиций клинической фармакологии приведены современные данные по стратегии использования в клинической практике интерферонов. Рассматриваются вопросы классификации интерферонов, их фармакокинетики, фармакодинамики, особенности лекарственного взаимодействия, противопоказания к применению. Большое внимание уделено клинико-фармакологическому обоснованию использования на современном этапе препаратов интерферонов при различных патологических состояниях как у детей, так и у взрослых. Представленная информация является крайне необходимой в практической работе врачей различных специальностей и служит важным обучающим элементом повышения грамотности врачей по клинической фармакологии.

Ключевые слова: клиническая фармакология, интерфероны, стратегия использования интерферонов в клинической практике, обучение врачей.

CLINICO-PHARMACOLOGICAL RATIONALE FOR USING INTERFERONS IN CLINICAL PRACTICE

Improvement of the treatment and prevention of various infectious diseases effectiveness is an actual problem of clinical medicine. A high rate of infections in general population incidence, frequency of significant co-infections lead to the development of severe diseases promoting the growth of immunodeficient states development. The problem dictates the need to improve the existing and to develop new methods of etiopathogenic therapy of infectious diseases. At the present stage of the medical science and practice development use of dosage forms based on human interferons seems very promising and pathogenetically justified. The review presents modern data on strategies of using interferons in clinical practice from the standpoint of clinical pharmacology. Some aspects of the interferons classification, pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug inter-actions, and contraindications are being considered. Special attention is paid to the clinical and pharmacological rationale of use interferon drugs under various pathological conditions both in children and adults at the present stage. The information presented is urgently required in the practical work of various medical specialists and serves as an important element of training doctors in the clinical pharmacology.

Key words: clinical pharmacology, interferons, strategy of using interferons in clinical practice, doctors training.

HEALTHCARE. 2016; 7: 51—63.

CLINICO-PHARMACOLOGICAL RATIONALE FOR USING INTERFERONS IN CLINICAL PRACTICE

I. V. Vasilevsky, A. V. Lavrinenko

Актуальной проблемой клинической медицины является повышение эффективности лечения и профилактики различных инфекционных заболеваний. Высокий удельный вес инфекций в общей заболеваемости населения, значительная частота развития сочетанных инфекций приводят к развитию тяжелых форм патологии, способствуют росту иммунодефицитных состояний [1]. Данное обстоятельство диктует необходимость совершенствования существующих и разработки новых методов этиопатогенетической терапии инфекционных заболеваний [2, 3]. В связи с вышеуказанным перспективным и патогенетически обоснованным представляется использование готовых лекарственных форм на основе интерферона человека [4—6].

Проблема клинического применения интерферонов имеет на сегодняшний день большую актуальность для широкого круга специалистов,

прежде всего врачей практического здравоохранения. Возрастающий интерес практических врачей к этой проблеме обусловлен не только высокой эффективностью применения препаратов интерферона при таких патологических состояниях, как вирусные и онкологические заболевания, болезни крови, но и неуклонным ростом числа пациентов, страдающих вышеперечисленными заболеваниями [7, 8].

За время, прошедшее после открытия интерферонов (ИНФ), накоплены обширные данные о физико-химических и биологических свойствах этих белков, выявлены основные элементы системы ИНФ, изучена локализация интерфероновых и регуляторных генов, определены нуклеотидная и белковая последовательности всех основных типов и субтипов ИНФ, в основном установлены механизмы их действия, а также роль и место ИНФ в норме и при патологии [9—11].

Интерфероны — это цитокины, обладающие противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием. Они синтезируются клетками под воздействием различных факторов и запускают биохимические механизмы защиты клеток от вирусов [12, 13].

ИНФ были открыты в 1957 г. А. Исааксом и Дж. Линдеманоном как гуморальные факторы, опосредующие интерференцию вирусов — индуцируемую вирусами неспецифическую резистентность, распространяющуюся не только на вирус-индуктор, но и на другие вирусы. С прикладной точки зрения наибольший интерес представлял вариант интерференции, при котором организм при введении непатогенных вирусов становится невосприимчивым к последующему заражению смертельно опасными возбудителями [9, 14]. Такой способ защиты от вирусов принципиально отличается от вакцинации, при которой включаются механизмы специфического иммунитета. Система ИНФ как объект исследований изначально находилась на стыке интересов медицины, биологии, химии и биотехнологии, благодаря чему ИНФ сравнительно быстро прошли сложный путь от молекул до лекарств [13]. В настоящее время ИНФ широко применяются в клинической практике при лечении многих заболеваний [15—18].

Классификация и противовирусная активность

В настоящее время у человека выделяют 9 видов ИНФ, обозначаемых греческими буквами. По способности взаимодействовать с 3 типами рецепторов их объединяют в 3 семейства. Больше всего видов принадлежит к ИНФ I типа: ИНФ- α , ИНФ- β , ИНФ- ε , ИНФ- κ , ИНФ- ω . Тип II, ранее обозначавшийся как иммунный ИНФ, включает единственный вариант — ИНФ- γ . Описанный недавно тип III содержит 4 представителя — $\lambda 1$, $\lambda 2$, $\lambda 3$ и $\lambda 4$. По данным профессора А. А. Ярилина, ИНФ- α имеет 13 разновидностей. Каждый вид и разновидность ИНФ кодируются отдельным геном. Некоторые гены существуют в нескольких аллельных вариантах, которым соответствуют изоформы ИНФ- α (например, $\alpha 2a$, $\alpha 2b$, $\alpha 2c$) [9, 19, 20]. В табл. 1 представлена основная общепринятая характеристика интерферонов [цит. по 9].

Пусковыми стимулами для образования ИНФ могут служить вирусы, двухцепочечная

РНК, некоторые цитокины (в том числе ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО) и другие факторы. ИНФ- γ вырабатывается только Т- и НК-лимфоцитами при их стимуляции антигенами, митогенами и некоторыми цитокинами. Функции ИНФ- α и ИНФ- β разнообразны: они обладают противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием [21, 22]; усиливают цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, НК-лимфоцитов и макрофагов; повышают экспрессию HLA и других поверхностных антигенов. ИНФ- γ менее активен в отношении вирусов, но оказывает более сильное иммуномодулирующее действие: активирует макрофаги, стимулирует экспрессию антигенов HLA класса II и опосредует местные воспалительные реакции [14].

По способу получения ИНФ делятся на природные: лейкоцитарные и лимфобластоидные (I поколение) и рекомбинантные (II поколение). Лейкоцитарные ИНФ в настоящее время практически не применяются в связи с нестабильностью их состава, примесью неконтролируемых биологически активных веществ и балластных белков и невозможностью полного исключения риска их контаминации известными (вирусные гепатиты, ВИЧ) и неизвестными инфекционными агентами. Кроме того, для получения природных ИНФ требуется большое количество донорской крови [13, 23—25].

Механизм действия

Связывание ИНФ- α /ИНФ- β (I тип) со специфическими клеточными рецепторами, которые экспрессируют большинство клеток организма (включая лейкоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты), активирует внутриклеточную передачу сигнала посредством активации тирозинкиназ JAK 1 и TYK 2. Активированные тирозинкиназы, в свою очередь, фосфорилируют комплекс белков STAT (signal transducers and activators of transcription). В результате этот комплекс отщепляется от рецептора и перемещается в клеточное ядро, где взаимодействует с генами, несущими ИНФ-чувствительный регуляторный элемент. Тем самым запускается синтез более 20 белков, действие которых направлено на подавление вируса [12, 26, 27]. ИНФ действуют на все основные этапы репродукции вируса: проникновение в клетку и раздевание, синтез вирусной мРНК, трансля-

Таблица 1

Характеристика интерферонов

Название	Локализация гена в хромосоме	Молекулярная масса, кДа	Клетки-продуценты	Клетки-мишени	Рецепторы
Тип I					
INF- α (1, 2, 4—8, 10, 13, 14, 16, 17, 21)	9p (23 гена)	19—26	Плазмацитоидные дендритные клетки, макрофаги, стромальные клетки	Макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, эозинофилы, Т-клетки, В-клетки, NK-клетки, фибробласты, инфицированные клетки	INFAR ($\beta 1/\beta 2$)
INF- β	9p	20	Плазмацитоидные дендритные клетки, макрофаги, фибробласты, стромальные клетки, эпителиальные клетки	Макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, Т-клетки, В-клетки, NK-клетки, фибробласты	
INF- ε	9p	24,4	Клетки плаценты		
INF- κ	9p	25,2	Кератиноциты		
INF- ω	9p	22,3	Плазмацитоидные дендритные клетки, макрофаги		
Тип II					
INF- γ	12q	20—23	Th1-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, $\gamma\delta$ -Т-клетки, NK-клетки, NTK-клетки	Макрофаги, нейтрофилы, В-клетки, эндотелиальные клетки, Th2-клетки	INFGR1/INFGR2
Тип III					
INF- $\lambda 1$ (IL28A)	19q	22,3	Плазмацитоидные дендритные клетки, макрофаги	Макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, Т-клетки, В-клетки, NK-клетки, фибробласты	INF- α -R (IL-28R1/IL-10R2)
INF- $\lambda 2$ (IL28B)	19q	22,2			
INF- $\lambda 3$ (IL29)	19q	21,9			

цию вирусных белков, сборку и выход вируса из клетки. Самое грозное для многих вирусов свойство ИНФ — подавление синтеза вирусных белков. ИНФ индуцируют выработку 2,5-олигоденилатсинтетаз и протеинкиназы PKR. В присутствии двухцепочечной РНК под действием 2,5-олигоденилатсинтетаз образуются 2,5-олигоденилаты, которые, в свою очередь, активируют рибонуклеазу L, расщепляющую как вирусные, так и клеточные одноцепочечные РНК. Протеинкиназа PKR избирательно фосфорилирует и тем самым блокирует фактор инициации трансляции eIF2 α (Eucariotic initiation factor 2 α), без которого невозможен синтез вирусных белков. Кроме того, она может запускать апоптоз. Третий путь противовирусного действия ИНФ связан с индукцией белков Mx. Эти белки способны селективно подавлять активность вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы, тем самым

ингибировать транскрипцию вирусных белков. ИНФ индуцируют также фосфодиэстеразу, которая отщепляет часть молекулы тРНК, что препятствует элонгации полипептидной цепи. Некоторые вирусы способны подавлять выработку индуцируемых ИНФ ферментов или снижать их активность. Так, один из механизмов устойчивости вируса гепатита С к ИНФ обусловлен способностью этого вируса подавлять протеинкиназу PKR [28—30].

В основе защитных свойств ИНФ, а также их противоопухолевой активности лежит способность ИНФ I типа (особенно ИНФ- α) усиливать активность клеток врожденного иммунитета. Не являясь классическими провоспалительными цитокинами, ИНФ I типа способствуют развитию воспаления, усиливая экспрессию молекул адгезии, фагоцитарную и бактерицидную активность макрофагов. Они стимулируют активность дендритных клеток,

естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов [19, 31]. Важную роль играет также иммунорегуляторная активность ИНФ, проявляющаяся преимущественно в усилении Th1-зависимого клеточного иммунитета. Как часть цитокиновой сети интерфероны I типа влияют на экспрессию ряда цитокинов (например, ИЛ-12, ИНФ- γ , ИЛ-15), а также их рецепторов, причем характер действия (усиление/ослабление) может варьировать в зависимости от дозы ИНФ или исходного уровня выработки цитокина [14, 32]. Важно отметить, что ИНФ I типа усиливают экспрессию продуктов генов МНС I класса. На иммунорегуляторном действии ИНФ- β основан его положительный терапевтический эффект при аутоиммунном заболевании Т-клеточной природы — рассеянном склерозе [33]. Наконец, важный защитный эффект ИНФ I типа при опухолях — их антипролиферативное действие, реализуемое при активации протеинкиназы А и аденилатциклазы и накопление в клетке цАМФ [6, 9]. Суммирующая информация о биологических эффектах ИНФ I типа представлена в табл. 2 [цит. по 9].

ИНФ- γ имеет принципиальные отличия от ИНФ I типа. Следует подчеркнуть, что его противовоспалительная активность выражена слабо, однако он обладает сильным иммунорегуляторным действием и занимает одно из центральных мест в регуляции адаптивного иммун-

ного ответа. ИНФ- γ образуют преимущественно лимфоидные клетки. В отсутствие иммунного ответа основные его продуценты — НК-клетки; при иммунном ответе главным источником ИНФ- γ становятся Т-лимфоциты — цитотоксические CD8+ Т-клетки и особенно Th1-клетки. Активация Т-клеток через Т-клеточные рецепторы требует значительно больше времени, в результате чего максимум обусловленной выработки ИНФ- γ достигается через 48—72 ч после стимуляции клеток [9, 34].

Рецепторы для ИНФ- γ экспрессируют практически все популяции лейкоцитов, а также эндотелиальные, эпителиальные и некоторые другие клетки. Всего при действии ИНФ- γ на клетки активируется более 200 ИНФ- γ -зависимых генов. ИНФ- γ повышает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов, презентацию чужеродных антигенов и способствует распознаванию антигенов клетками иммунной системы. При помощи ИНФ- γ Th1-клетки воздействуют на макрофаги, стимулируя выработку ими ИЛ-12 — одного из важнейших регуляторных цитокинов, поддерживающего баланс между Т-хелперами I и II типов. ИЛ-12, в свою очередь, сам является мощным стимулятором выработки ИНФ- γ , увеличивая количество Th1-клеток и помогая хозяину защититься от микроорганизмов, которые контролируются клеточным иммунитетом.

Таблица 2

Биологические эффекты ИНФ I типа

Влияние на иммунную защиту	Механизмы	Практическое применение
Прямое противовирусное действие	Индукция 2,5-олигоденилатсинтетазы, приводящая к деградации вирусной РНК. Индукция протеинкиназы PKR, подавляющей репликацию вируса. Индукция белка Mx, вызывающая резистентность к инфицированию вирусом	Профилактика и лечение вирусных инфекционных заболеваний
Усиление защиты от внутриклеточных патогенов	Активация метаболической, фагоцитарной и бактерицидной активности макрофагов. Стимуляция дифференцировки и повышение активности дендритных клеток и экспрессии костимулирующих молекул. Усиление выработки провоспалительных цитокинов IL-12, INF- γ . Усиление дифференцировки Т-хелперов типа Th1, стимуляция клеточного иммунного ответа	Дополнительные эффекты при противовирусном лечении
Противоопухолевое действие	Активация естественных киллеров. Усиление экспрессии МНС-I и презентации опухолевого антигена Т-клеткам. Подавление пролиферации. Индукция дифференцировки клеток. Антиангиогенное действие.	Лечение иммунозависимых опухолей, лейкозов

Таким образом, происходит формирование функционального тандема ИЛ-12 — ИНФ- γ , нарушение которого приводит к иммунодефицитам. Кроме того, ИНФ- γ активирует экспрессию макрофагами некоторых ферментов, в том числе ответственных за формирование активных форм кислорода и, что особенно важно, за экспрессию индуцибельной NO-синтетазы и образование NO. Комплекс радикалов кислорода и натрия нитрита необходим для внутриклеточного киллинга наиболее резистентных микроорганизмов, таких как микобактерии. Указанные события определяют роль ИНФ- γ прежде всего в реализации клеточного иммунного ответа воспалительного типа, то есть функция этого цитокина проявляется в большей степени в рамках адаптивного, чем врожденного иммунитета [9, 14, 22].

Основным проявлением биологической активности ИНФ- γ является усиление экспрессии молекул МНС-I и особенно МНС-II на поверхности дендритных клеток, макрофагов и других антигенпрезентирующих клеток (АПК), а также стимуляция процессинга антигенов путем индукции иммунопротеасом, что особенно важно для эффективной презентации антигена — пускового события адаптивного иммунного ответа. Следовательно, ИНФ- γ можно рассматривать как фактор, действующий на стыке врожденного и адаптивного иммунитета [4, 7, 8].

Фармакокинетика

При приеме ИНФ внутрь обнаружить их в плазме не удастся, а уровень 2,5-олигоаденилатсинтетаз в лимфоцитах почти не повышается, так как ИНФ разрушаются в ЖКТ. При внутримышечном или подкожном введении ИНФ- α всасывается более чем на 80%. Концентрация ИНФ- α в сыворотке крови зависит от дозы: через 4—8 ч после введения она достигает максимума, через 18—36 ч возвращается к исходному уровню. При однократном введении ИНФ содержание 2,5-олигоаденилатсинтетазы в лимфоцитах крови (показатель биологической активности ИНФ) начинает увеличиваться через 6 ч и остается выше исходного в течение 4 сут. Через 24 ч после введения ИНФ- α противовирусная активность лимфоцитов крови становится максимальной, затем медленно (в течение 6 сут) возвращается к исходному уровню. Всасывание ИНФ- γ при

парентеральном введении менее постоянно, а концентрация ИНФ- β в сыворотке крови при таком введении невелика, хотя уровень 2,5-олигоаденилатсинтетаз в лимфоцитах крови может повышаться. Объем распределения ИНФ- α составляет в среднем 31 л. При системном введении низкие концентрации ИНФ- α обнаруживаются в секретах дыхательных путей, СМЖ, головном мозге [12, 23].

Поскольку действие ИНФ длится достаточно долго, то судить о нем на основании обычных фармакокинетических показателей сложно. При внутривенном введении динамика элиминации ИНФ- α сложна и описывается несколькими экспоненциальными функциями. $T_{1/2}$ ИНФ- α составляет около 40 мин, а рекомбинантных ИНФ- β и ИНФ- γ — около 4 ч и 30 мин соответственно. Элиминация ИНФ из плазмы зависит от распределения в организме, захвата клетками и распада, который происходит главным образом в печени и почках. С мочой выводится очень незначительное количество ИНФ.

Присоединение к интерферонам инертного полимера полиэтиленгликоля значительно замедляет их элиминацию из плазмы. Получаемые при этом ИНФ длительного действия (конъюгированные ИНФ или пегинтерфероны) можно вводить всего один раз в неделю. Кроме того, присоединение полиэтиленгликоля снижает иммуногенность белковых препаратов. С ростом молекулярной массы полиэтиленгликоля возрастает $T_{1/2}$ препарата, уменьшаются его почечный клиренс и относительная противовирусная активность. В крупных клинических испытаниях изучена эффективность двух конъюгированных ИНФ. Пегинтерферон- $\alpha 2b$ получен присоединением к ИНФ- $\alpha 2b$ линейной молекулы полиэтиленгликоля с молекулярной массой 12 000. $T_{1/2}$ такого препарата увеличен с 2—3 до 54 ч. Пегинтерферон- $\alpha 2a$ содержит эфир разветвленного полиэтиленгликоля с молекулярной массой 40 000; его $T_{1/2}$ еще выше — в среднем 77 ч. Около 70% пегинтерферона- $\alpha 2b$ и большая часть пегинтерферона- $\alpha 2a$ элиминируется путем печеночного метаболизма [12, 13].

На основе рекомбинантного ИНФ- α созданы суппозитории для ректального применения. Данная лекарственная форма обеспечивает простой, безопасный и безболезненный способ введения, что особенно актуально для педиат-

рии, а также для амбулаторного лечения. Практическое использование данной формы ИНФ показало почти полное отсутствие каких-либо побочных эффектов, характерных для данной группы лекарственных средств (ЛС), используемых парентерально, что позволило разрешить использование ректальных форм ИНФ даже у беременных и недоношенных новорожденных [35, 36].

Стоит также обратить внимание на липосомальную форму ИНФ- α 2. Липосомы — микроскопические сферические наночастицы, состоящие из мембраны (природные фосфолипиды) и внутреннего содержимого (ЛС). В последнее время липосомы находят все большее признание в мире как перспективные носители ЛС. Включенные в липосому лекарства оказываются более устойчивыми в организме, так как изолированы липидной мембраной от повреждающих воздействий, в частности от разрушения в ЖКТ, и, в свою очередь, в меньшей степени оказывают общетоксическое действие на организм. Модифицируя мембрану липосом молекулами, обеспечивающими узнавание клетки или органа-мишени, можно осуществлять направленный транспорт лекарств. Особый интерес вызывает возможность перорального применения липосом, хотя механизм всасывания липосомальных препаратов в ЖКТ до конца не ясен [37]. В ряде клинических испытаний, проведенных в ведущих медицинских центрах России, были получены положительные результаты у взрослых и детей при лечении острого и хронического гепатита В, ОРЗ, гриппа, клещевого энцефалита, инфекционного мононуклеоза, ИППП с помощью разработанного липосомального рекомбинантного ИНФ- α 2b для энтерального применения [37, 38].

Нежелательные реакции препаратов интерферонов

Через несколько часов после введения ИНФ (в дозе 1—2 млн ЕД и более) часто возникает гриппоподобный синдром с лихорадкой, ознобом, головной болью, миалгией, артралгией, тошнотой, рвотой и поносом. Лихорадка обычно длится не более 12 ч, при приеме жаропонижающих ЛС перед введением ИНФ она выражена слабее. В большинстве случаев со временем переносимость ИНФ улучшается. При системном применении

ИНФ могут вызывать угнетение кроветворения (нейтропения, тромбоцитопения, снижение уровня гемоглобина), нарушения со стороны центральной (сонливость, спутанность сознания, галлюцинации, изменение поведения, редко эпилептические припадки) и периферической (парестезии, нейропатии, тремор, потеря чувствительности) нервной системы [2, 4, 27]. Также возможны тяжелая астения с повышенной утомляемостью и потерей веса, аутоиммунные нарушения, разнообразные кожные высыпания и зуд, реже сердечно-сосудистые нарушения (артериальная гипотония и тахикардия). Указанные побочные эффекты препятствуют увеличению дозы. Иногда отмечается повышение активности ферментов печени и уровня триглицеридов в крови, алопеция, протеинурия и азотемия, интерстициальный нефрит. У детей при лечении ИНФ могут возникать алопеция и изменения личности. Изредка при введении ИНФ вырабатываются нейтрализующие антитела, и тогда дальнейшее лечение становится бесполезным. Введение ИНФ может отрицательно сказаться на репродуктивной функции. Их безопасность при беременности не установлена [12, 13]. Переносимость конъюгированных (пегинтерферонов) не хуже, чем обычных. Тем не менее, по данным некоторых исследований, конъюгированные ИНФ несколько чаще вызывают лихорадку, тошноту и воспалительную реакцию в месте инъекции [10, 25].

Лекарственное взаимодействие

ИНФ замедляют инактивацию некоторых ЛС (теофиллина и др.) микросомальными ферментами печени (цитохром P-450 — изофермент CYP1A2). В результате концентрация таких ЛС в сыворотке крови повышается. Угнетение кроветворения, вызванное другими препаратами (например, зидовудином), на фоне введения ИНФ может усиливаться. В связи с риском возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС следует с особой осторожностью применять одновременно с ИНФ- α наркотические, снотворные и седативные ЛС [2, 7, 12].

Противопоказания

В инструкциях по медицинскому применению препаратов ИНФ и в справочных материалах указываются следующие противопоказания к использованию данных ЛС:

— тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы (в том числе сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые аритмии);

— выраженные нарушения функции печени;

— выраженные нарушения функции почек, клиренс креатинина менее 50 мл/мин;

— эпилепсия и другие нарушения функции ЦНС, психические заболевания и расстройства;

— хронический гепатит с циррозом печени в стадии декомпенсации;

— хронический гепатит у пациентов, получавших или получающих иммунодепрессанты (за исключением кратковременного курса терапии глюкокортикостероидами (ГКС);

— аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные заболевания в анамнезе;

— применение иммунодепрессантов после трансплантации;

— заболевание щитовидной железы в случае, если оно не контролируется соответствующей терапией;

— тяжелые нарушения миелоидного роста кроветворения;

— детский возраст до 1 года;

— беременность (при проведении комбинированной терапии с рибавирином);

— повышенная чувствительность к любому компоненту препарата [2, 8, 10, 21].

Применение

ИНФ применяют для лечения гриппа и ОРВИ, хронических гепатитов С и В, остроконечных кондилом, саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных, злокачественных новообразований, рассеянного склероза и др. [2, 6, 7, 10, 39].

Респираторные вирусные инфекции. Ранее было указано, что за все время изучения биологических свойств ИНФ всегда привлекал внимание исследователей и практических врачей факт совершенно уникальной их способности подавлять репродукцию вирусов как в иммунокомпетентных, так и в соматических клетках без отрицательного влияния (в физиологических дозах) на метаболизм. По широте спектра действия, высокой избирательности в отношении вирусоспецифических процессов, отсутствия цитотоксических эффектов ИНФ не имеют равных среди других противовирусных ЛС [8, 13, 36, 40].

Многочисленными исследованиями показано, что эффекты ИНФ связаны со специфическими изменениями в метаболизме клетки: под действием любого из трех видов ИНФ клетка переходит в особое состояние «невосприимчивости к вирусной инфекции», которое характеризуется активацией ИНФ-зависимых ферментных систем и появлением в цитоплазме до 20 новых белков. Наиболее изученным ИНФ-зависимым ферментом является 2',5'-олигоденилатсинтетаза, которая активируется под воздействием всех трех видов ИНФ. Она катализирует синтез ряда коротких моно-, ди-, три- и тетраполиденилатов на основе аденозинтрифосфата (АТФ). Их отличительной особенностью является образование необычной 2',5'-фосфодиэфирной связи. Активность данного фермента проявляется только в присутствии двуспиральной РНК (дсРНК), состоящей не менее чем из 30 нуклеотидов, 2',5'-олигоденилаты выполняют функцию мощного активатора клеточных эндонуклеаз, в частности РНК-азы L. Ее активация предотвращает считывание чужеродной генетической информации, так как эффективно разрушает моноспираль вновь синтезируемой РНК (но не способна расщеплять дсРНК). Активация ИНФ-зависимой ферментной системы 2',5'-олигоденилатсинтетаза — РНК-аза L является основным механизмом противовирусного действия ИНФ [6, 41, 42].

Другим механизмом, причем совершенно независимым, является активация протеинкиназы одного из факторов инициации синтеза белка eIF-2, которая осуществляется также только в присутствии дсРНК. Фосфорилирование eIF-2 с участием АТФ полностью останавливает синтез нового белка, в частности белков вириона. Сочетание указанных двух основных механизмов в кооперации с другими проявлениями противовирусного действия ИНФ обеспечивает надежность противовирусной защиты организма [6].

ИНФ является универсальным препаратом выбора для терапии гриппа и ОРВИ у детей и взрослых. Особого внимания их применение заслуживает у детей 2—4-й групп здоровья, у которых доказано наличие стойких нарушений в функционировании иммунной, в том числе интерфероновой системы: отмечена напряженность процессов иммунного реагирования и

недостаточность резервных возможностей, что вызывает нарушение процессов оптимальной адаптации ребенка к неблагоприятным факторам окружающей среды [43, 44]. Возрастные особенности интерферонового статуса свидетельствуют о том, что у детей в возрасте от 1 мес до 3 лет способность к продукции ИНФ снижена в 9 раз по сравнению со взрослыми пациентами [45—48].

Во всем мире ОРВИ занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости. Наибольшую остроту и актуальность проблема острых респираторных заболеваний (ОРЗ) имеет в педиатрической практике. Это связано как с высоким риском развития серьезных осложнений ОРЗ, неблагоприятным их влиянием на состояние здоровья растущего организма, так и существенной долей в структуре младенческой и детской смертности в целом [42, 49—51].

В практическом плане очень важными являются иммунологические исследования длительно и часто болеющих детей (ЧБД), проведенные в Институте иммунологии Министерства здравоохранения Российской Федерации [52]. Все дети в начале обследования осмотрены аллергологом-иммунологом, педиатром, а при необходимости и другими специалистами, включая отоларинголога, дерматолога и т. д. У большинства диагностирована сочетанная патология со стороны верхних дыхательных путей (обострения ОРВИ более 6 раз в год, аденоиды, трахеобронхиты, риносинуситы, фаринготонзиллиты, отиты, туботиты). Результаты иммунологического обследования указанной группы ЧБД обнаружили важный для оценки состояния здоровья детей факт выраженных нарушений иммунного статуса, прежде всего уровня ИНФ- α , который оказался сниженным у 80% (у каждого из четырех из пяти!) обследованных детей [52]. Указанные и другие многочисленные научно обоснованные данные диктуют необходимость активного использования различных лекарственных форм ИНФ для лечения и профилактики респираторных вирусных заболеваний, включая грипп [26, 49—51].

Гепатит В. При парентеральном введении ИНФ у 25—50% пациентов с хроническим гепатитом В исчезали вирусная ДНК и HBeAg (е-антиген вируса гепатита В), наблюдалась выработка антител к HBeAg, улучшались био-

химические показатели функции печени и гистологическая картина. Длительная ремиссия возможна лишь при продолжительном назначении ИНФ- α 2b в довольно высоких дозах (обычно 5 млн МЕ/сут или 10 млн МЕ 3 раза в неделю взрослым и 5 млн МЕ/м² 3 раза в неделю детям подкожно или внутримышечно в течение 4—6 мес). У большинства пациентов уровень вирусной ДНК и активность ДНК-полимеразы в плазме быстро снижались, но перестали определяться только в 30% случаев. Хорошие прогностические признаки — низкий уровень вирусной ДНК и высокая активность аминотрансфераз до начала лечения. При вертикальном пути передачи инфекции, наличии в крови антител к HBeAg и снижении иммунитета (например, при сопутствующей ВИЧ-инфекции) вероятность длительной ремиссии ниже. На 2—3-й месяц лечения может наступить сероконверсия (исчезал HBeAg и появлялись антитела к нему). Часто при этом повышалась активность аминотрансфераз и возникал синдром, сходный с гепатитом. Эти изменения, по-видимому, связаны с разрушением иммунной системой зараженных гепатоцитов. При тяжелой печеночной недостаточности ИНФ в высоких дозах может угнетать кроветворение, что ухудшает состояние больного [7, 10, 53, 54].

При лечении ИНФ длительной ремиссии удается достичь более чем у 80% пациентов с хроническим гепатитом В. При этом часто исчезал HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В), улучшалась или стабилизировалась гистологическая картина, снижалась частота печеночных осложнений и летальность. В ряде случаев ИНФ помогает при нефротическом синдроме и гломерулонефрите, возникающем на фоне хронического гепатита В.

При хроническом гепатите D ИНФ эффективен в 50% случаев, однако если в плазме сохранялся HBsAg, то почти всегда возникали рецидивы. При остром гепатите В или D ИНФ малоэффективен [4, 23, 25, 27].

Гепатит С. При монотерапии хронического гепатита С ИНФ- α 2b (3 млн МЕ подкожно у взрослых, 3 млн МЕ/м² у детей 3 раза в неделю) активность аминотрансфераз в 50—70% случаев снижалась до нормы и из плазмы исчезала вирусная РНК. Тем не менее частота рецидивов оставалась высокой, и при лечении ИНФ в течение 6 мес длительной ремис-

сии удавалось добиться лишь у 10—25% пациентов. При введении ИНФ в течение 12—18 мес и, возможно, при назначении его в более высоких дозах вероятность длительной ремиссии выше. Длительная ремиссия сопровождалась устойчивым улучшением гистологической картины и, вероятно, снижением риска развития печеночноклеточного рака. Результат лечения зависел от генотипа вируса и уровня вирусной РНК до начала лечения. Раннее исчезновение вируса — хороший прогностический признак. Если через 3 мес от начала лечения вирусная РНК не определяется, то введение ИНФ следует продолжать еще 12 мес или даже более [26, 29, 55].

У ранее нелеченных пациентов при терапии конъюгированными ИНФ длительная ремиссия наступала чаще, чем при лечении обычными ИНФ по стандартной схеме. Эффективность пегинтерферона- $\alpha 2b$ зависела от дозы; вводить его рекомендуется из расчета 1,5 мкг/кг/нед. Проводятся широкомасштабные исследования лечения гепатита С конъюгированными ИНФ в сочетании с рибавирином. По предварительным данным, эффективность ЛС при этом возрастает, а частота длительных ремиссий превышает 50%.

Если монотерапия ИНФ не дала результатов, назначать ее повторно не имеет смысла. Однако введение ИНФ совместно с рибавирином может оказаться эффективным. При рецидиве может помочь повторный курс ИНФ, но еще более эффективным является одновременное назначение рибавирина. ИНФ могут принести улучшение при криоглобулинемии и гломерулонефрите, развившихся на фоне гепатита С, а при остром гепатите С — снизить риск хронизации [7, 12, 16, 27, 28].

Инфекции, вызываемые вирусом папилломы человека. При устойчивых к лечению остроконечных кондиломах применяют различные природные и рекомбинантные ИНФ. Их введение непосредственно в кондиломы приводило к полному излечению у 36—62% пациентов. Рецидивы возникали у 20—30% больных, получавших ИНФ. Системное применение ИНФ может послужить хорошим дополнением к лечению папилломатоза гортани как у детей младшего возраста, так и у взрослых [2, 23, 25].

Рассеянный склероз. В связи с ростом аутоиммунных заболеваний и увеличением

возможностей их ранней диагностики данная патология в последнее время диагностируется чаще. В клинических испытаниях показана эффективность длительной (до 8 лет) терапии ИНФ- $\beta 1a$, если лечение начато на ранних стадиях заболевания. Кроме того, раннее начало указанной терапии достоверно замедляет прогрессирование инвалидизации [27, 33, 56, 57].

Применение ИНФ местного действия

Впервые в мире о назальном применении человеческого лейкоцитарного ИНФ (ЧЛИ) заговорили в 1967 г. после доклада академика АМН СССР В. Д. Соловьева. В докладе сообщалось что, когда ЧЛИ был введен интраназально в малых дозах в течение 3 сут после начала заболевания гриппом, испытуемые имели более легкие симптомы болезни по сравнению с контрольной группой. При профилактическом назначении назального ИНФ здоровым добровольцам отмечено значительное снижение частоты случаев заболевания. При этом были констатированы простота и удобство лечения при полном отсутствии каких-либо побочных эффектов. Западные ученые чрезвычайно скептически отнеслись к указанным исследованиям. Однако дальнейшие испытания малых доз ИНФ, вводимых интраназально, проведенные в Болгарии, Японии, Китае, показали их профилактическую эффективность. В настоящее время использование рекомбинантных ИНФ, вводимых интраназально, широко применяется в странах СНГ, включая Республику Беларусь [29, 35, 45—47, 49].

При изучении фармакокинетики перорального применения ИНФ- α было обнаружено, что рассасывание таблеток или прием раствора с его разными дозами (с условием задержки во рту на несколько минут перед проглатыванием) приводили в малых дозах (10^2 — 10^3 МЕ) к стимулирующему действию на иммунную систему (увеличение количества CD3+, CD4+, CD+, CD25+, NK-клеток и HLA-DR+ лимфоцитов и др.), в больших (10^7 МЕ) — к иммуносупрессии. Значительным фактом оказалось повышение после приема малых доз ИНФ активности в крови 2,5-олигоаденилатсинтетазы — одного из ключевых ферментов, как показано выше, принимающих учас-

тие в подавлении репликации вирусов, причем активность данного фермента оказалась выше по сравнению с внутримышечным введением 1 млн МЕ ИНФ. Отсюда следует, что основным механизмом действия ИНФ при назальном и/или орально-слизистом (*oromucosal*) пути введения является, прежде всего, системный эффект, который возникал после взаимодействия ИНФ с определенной популяцией регуляторных клеток, находящихся на слизистых оболочках. Это подтверждает положительный эффект ИНФ не только при респираторных вирусных инфекциях, но и при других локализациях (например, папилломавирусные инфекции, вирусный гепатит В). Иммунорегулирующее воздействие орально-слизистого приема оказалось полезным также и при аутоиммунных заболеваниях (болезнь Шегрена, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа). Так, при впервые выявленном сахарном диабете 1-го типа пациенты в возрасте от 3 до 25 лет в течение года получали ИНФ- α внутрь в суточных дозах 5000 и 30 000 МЕ. Показано, что суточная доза ИНФ- α 5000 МЕ достоверно лучше стабилизировала функцию β -клеток у детей с впервые выявленным сахарным диабетом 1-го типа по сравнению с группой плацебо и пациентами, получавшими 30 000 МЕ/сут [11, 58, 59].

На наш взгляд, требуются дальнейшие исследования механизма действия ИНФ при орально-слизистом и интраназальном применении, а также по определению показаний к его назначению, разработка режима дозирования и схем приема [60]. Возможно, схожий механизм действия существует для ИНФ в виде ректальных суппозиторий, а также липосомального ИНФ для перорального и сублингвального применения. ИНФ местного действия достаточно широко применяются в офтальмологии в виде глазных капель (офтальмоферон, реаферон). Получен хороший терапевтический эффект при лечении ИНФ герпетического кератита [61, 62].

Заслуживают внимания результаты использования мазевой формы препарата ИНФ- α 2 β с целью оптимизации методов реабилитации ЧБД. Указанная мазь вводилась интраназально по разработанному авторами методу (патент РФ № 2214272 от 20.10.2003) 2 раза в день в суточной дозе 1 г. Первые 2 нед препарат применялся ежедневно, последующие 2—4 нед —

3 раза в нед. Убедительно показано, что данный метод оказывает интерферонотерапевтическое и иммуномодулирующее действие, способствуя нарастанию продукции ИНФ- γ , хелперной субпопуляции Т-лимфоцитов, уменьшению циркулирующего «раннего» ИНФ, нормализации иммунорегуляторного индекса. Клинически данный процесс коррелирует со снижением числа эпизодов респираторных инфекций, повышением резистентности детей, облегчением адаптации детей в период привыкания к дошкольному учреждению [63].

Таким образом, следует подчеркнуть, что с позиций клинической фармакологии и смежных дисциплин в мире накоплена большая доказательная база клинко-фармакологического обоснования эффективного применения ИНФ в практике врачей различных специальностей [7, 10, 17, 51, 64].

Как указывает руководитель отдела интерферонов ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации академик РАН Ф. И. Ершов: «ИНФ и в дальнейшем будут незаменимы в лечении беременных и новорожденных. Будет продолжено и расширено использование ИНФ при вирусных гепатитах, ОРВИ, гриппе, герпесе, а также в лечении детских инфекций (корь, паротит, ветряная оспа и др.). Перспективно использование ИНФ при различных формах неинфекционной (соматической) патологии (рассеянный склероз, бронхиальная астма и другие аллергические заболевания). Предстоит более детально изучить возможности применения ИНФ при онкологических заболеваниях» [65]. Также Ф. И. Ершов подчеркивает: «Несмотря на то, что с момента открытия ИНФ прошло уже более полувека, возможности интерферонотерапии не исчерпаны» [65].

В помощь практическим врачам представлена информация о препаратах ИНФ, применяемых в клинической практике и зарегистрированных в Республике Беларусь (табл. 3).

Контактная информация:

Василевский Игорь Вениаминович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии. Белорусский государственный медицинский университет. 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 293-76-75.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. В. В.
Сбор и обработка материала: И. В. В., А. В. Л.
Написание текста: И. В. В., А. В. Л.
Редактирование: И. В. В.

Конфликт интересов отсутствует.

Таблица 3

**Применяемые в клинической практике ИНФ,
зарегистрированные в Республике Беларусь**

ЛС	Форма выпуска	Показания	Код по АТС
Природные интерфероны (I поколение)			
ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ Interferon alfa natural	Лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения и ингаляций 1000 МЕ в ампулах в упаковке № 10	Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых	L03AB01
Рекомбинантные интерфероны (II поколение)			
РОФЕРОН-А Interferon alfa-2a	Раствор для подкожного введения 3 млн МЕ/0,5 мл в шприц-тюбике в упаковке № 1	Хронические гепатиты В и С без декомпенсации функции печени, волосатоклеточный лейкоз, хроническая фаза хронического миелолейкоза, Т-клеточная лимфома кожи, саркома Капоши у пациентов, страдающих СПИДом, другие злокачественные опухолевые процессы	L03AB04
ПЕГАСИС Peginterferon alfa-2a	Раствор для подкожного введения 135 мкг/0,5 мл — 180 мкг/0,5 мл в шприц-тюбике со встроенной защищенной иглой в пластиковом автоинжекторе Проклик в упаковке № 1	Хронический гепатит В, HBeAg-положительный или HBeAg-негативный в стадии компенсации и с признаками репликации вируса, с доказанной гистологией процесса. Хронический гепатит С	L03AB11
АЛЬГЕРОН Ceppeginterferon alfa-2b	Раствор для подкожного введения 200 мкг/мл в шприцах 0,4 мл в контурной ячейковой упаковке № 1, № 4	Первичный хронический активный гепатит С у взрослых пациентов с положительной РНК HCV в составе комплексной терапии с рибавирином	L03AB
АЛЬТЕВИР Interferon alfa-2b	Раствор для инъекций 3—10 млн МЕ/мл в ампулах в контурной ячейковой упаковке № 5x1	Хронические гепатиты В и С. Волосато-клеточный лейкоз. Хронический миелолейкоз. Множественная миелома. Фолликулярная лимфома (неходжкинская лимфома). Карциноидные опухоли. Злокачественная меланома	L03AB05
ВИФЕРОН Interferon alfa-2b	Суппозитории ректальные 150 000—1 000 000 МЕ в контурной ячейковой упаковке № 10x1	В комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, урогенитальных инфекций у взрослых, ОРВИ и гриппа	L03AB05
ГЕНФЕРОН ЛАЙТ Interferon alfa-2b	Спрей назальный дозированный 50 000МЕ+1мг/доза по 100 доз во флаконах, укупоренных дозатором с защитным колпачком в упаковке № 1	Острые респираторные вирусные инфекции различной этиологии	L03AB05
ГЕНФЕРОН ЛАЙТ Interferon alfa-2b	Суппозитории вагинальные и ректальные 125 000 МЕ—250 000 МЕ/5 мг в контурной ячейковой упаковке № 5x2	Урогенитальные инфекции у женщин и мужчин	L03AB05
ГРИППФЕРОН Interferon alfa-2b	Капли назальные 10 000 МЕ/мл во флаконах-капельницах 10 мл в упаковке № 1	Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ	L03AB05
ЛАФЕРОБИОН Interferon alfa-2b	Суппозитории ректальные 150 000—3 000 000 МЕ в контурной ячейковой упаковке № 5x1	В комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, урогенитальных инфекций у взрослых, ОРВИ и гриппа	L03AB05
ЛАФЕРОБИОН-НЗ Interferon alfa-2b	Суппозитории ректальные 150 000 — 3 000 000 МЕ в контурной ячейковой упаковке № 5x1	В комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, урогенитальных инфекций у взрослых, ОРВИ и гриппа	L03AB05
ЛАФЕРОН-ФАРМБИОТЕК НАЗАЛЬНЫЙ Interferon alfa-2b	Лиофилизат для приготовления капель назальных 1 000 000 МЕ во флаконах в упаковке № 1	Лечение и профилактика острых респираторных вирусных и вирусно-бактериальных инфекций у взрослых и детей, в том числе у новорожденных.	L03AB05
НАЗОФЕРОН Interferon alfa-2b	Спрей назальный дозированный 100 000 МЕ/мл во флаконах 5 мл с насосом-дозатором с распылителем в упаковке № 1	Профилактика и лечение ОРВИ у детей и взрослых, при контакте с пациентами с ОРВИ, при сезонном повышении заболеваемости в организованных коллективах, среди групп риска	L03AB05
НАЗОФЕРОН Interferon alfa-2b	Капли назальные (водные) 100 000 МЕ/мл во флаконах 5 мл в комплекте с крышкой-капельницей в упаковке № 1	Профилактика и лечение ОРВИ у детей и взрослых, при контакте с пациентами с ОРВИ, при сезонном повышении заболеваемости в организованных коллективах, среди групп риска	L03AB05

Продолжение табл. 3

ЛС	Форма выпуска	Показания	Код по АТС
РЕАФЕРОН-ЕС Interferon alfa-2b	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения 500 000—5 000 000 МЕ в ампулах в упаковке № 5x1, № 5x2	У взрослых при хронических гепатитах В и С, раке почки IV стадии, волосатоклеточном лейкозе, злокачественных лимфомах кожи. У детей старше 1 года при остром лимфобластном лейкозе, респираторном папилломатозе гортани	L03AB05
РУФЕРОН-РН Interferon alfa-2b	Суппозитории 150 000—1 000 000 МЕ в контурной ячейковой упаковке № 5x2	В комплексной терапии различных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей (ОРВИ, грипп, пневмония, сепсис, внутриутробная инфекция)	L03AB05
ОФТАЛЬМОФЕРОН Interferon	Капли глазные во флаконах 10 мл в упаковке № 1	Конъюнктивит эпидемический, кератит, кератоконъюнктивит, увеит герпетический, кератоувеит герпетический в составе комплексной терапии	S01AD05
ПЕГИНТРОН Peginterferon alfa-2b	Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций 100 мкг/0,5 мл — 120 мкг/0,5 мл в двухкамерной шприц-ручке (редипен или клиарклик) с растворителем (вода для инъекций 0,7 мл) в комплекте со стерильной иглой, двумя салфетками в упаковке № 1	Лечение взрослых пациентов с хроническим гепатитом С, у которых тест на РНК-вирус гепатита С (РНК-ВГС) является положительным, включая пациентов с компенсированным циррозом и/или сопутствующей ВИЧ-инфекцией с клинически стабильным течением. Для лечения детей в возрасте 3 лет и старше, а также подростков с не леченным ранее хроническим гепатитом С без признаков декомпенсации печени и с положительным тестом на вирус гепатита С	L03AB10
РЕБИФ Interferon beta-1a	Раствор для подкожного введения 22 мкг/0,5 мл — 44 мкг/0,5 мл в шприцах в упаковке № 3, № 12	Рассеянный склероз	L03AB07
БЕТАФЕРОН Interferon beta-1b	Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 0,3 мг (9,6 млн МЕ) во флаконах в комплекте с растворителем (0,54%-й раствор натрия хлорида в шприцах 1,2 мл)	Рассеянный склероз	L03AB08
ИНТЕРФЕРОН БЕТА-1b Interferon beta-1b	Раствор для подкожного введения 8 млн МЕ/0,5 мл в шприцах в контурной ячейковой упаковке	Рассеянный склероз	L03AB08
КИПФЕРОН Other immunostimulants	Суппозитории вагинальные и ректальные в контурной ячейковой упаковке № 5x2	У детей и взрослых при вторичном ИДС (ОРВИ, острые вирусные и бактериальные кишечные инфекции, урогенитальный хламидиоз у женщин, в том числе с сочетанными воспалительными заболеваниями гениталий)	L03AX

ЛИТЕРАТУРА

- Jones K. E., Patel N. G., Levy M. A., et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008; 451(7181): 990—3.
- Козлов С. Н., Страчунский Л. С. Современная антимикробная терапия. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2009. 448 с.
- Василевский И. В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014; 6: 5—23.
- Нестеров И. В. Препараты интерферона альфа в клинической практике. *Рос. аллергологический журнал*. 2010; 2: 43—52.
- Наровлянский А. Н., Ершов Ф. И., Гинцбург А. Л. Интерфероны: перспективные направления исследований. *Иммунология*. 2013; 3: 168—79.
- Осипова Л. С. Особенности клинического применения препаратов интерферона. *Мистецтво лікування*. 2011; 2: 70—3.
- Friedman R. M. Clinical uses of interferons. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 65(2): 158—62.
- Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н. Интерфероны и индукторы интерферонов. В кн.: Хаитов Р. М., Атауллаханов Р. И., ред. *Иммунология*. М., 2011: 80—98.
- Ярилин А. А. *Иммунология: Учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 218—230.
- Оспельникова Т. П., Носейкина Е. М. Применение препаратов интерферона в клинической практике. *Леч. дело*. 2005; 1: 25—9.
- Василевский И. В. Клинико-фармакологическая стратегия использования в педиатрической практике индукторов интерферона. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2015; 1: 88—100.
- Гилман А. Г., ред. *Клиническая фармакология по Гудману и Гилману*. М.: Практика; 2006: 1028—31.
- Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 368 с.
- Хаитов Р. М., Ильина Н. И., ред. *Аллергология и иммунология. Национальное руководство, краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 134—7.
- Афанасьев С. С., Алешкин В. А. Интерферонотерапия инфекционных заболеваний — состояние проблемы и перспективы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2005; 6: 94—9.
- Holmes J. A., Thompson A. J. Interferon-free combination therapies for the treatment of hepatitis C: current insights. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2015; 7: 51—70.
- Василевский И. В. Часто болеющие дети: практические подходы к иммунокорректирующей терапии. *Медицина*. 2008; 2: 93—9.
- Василевский И. В. Актуальные аспекты клинической фармакологии в педиатрической практике. *Здравоохранение*. 2011; 5: 31—8.
- Paolini R., Bernardini G., Molfetta R., Santoni A. NK cells and interferons. *Cytokine Growth Factor. Rev.* 2015; 26(2): 113—20.
- Paguin A., Onabajo O. O., Tang W., Prokunina-Olsson L. Comparative Functional Analysis of 12 Mammalian INF-14 Orthologs. *J. Interfer. Cytokine Res.* 2016. 36(1): 30—6.

21. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. *Иммунология*. 2003; 4: 196—203.
22. Рабсон А., Роит А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. М.: Мир; 2006. 320 с.
23. Кукес В. Г., ред. Клиническая фармакология: Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 893—7.
24. Народицкий Б. С. Молекулярная биотехнология интерферонов: Сб. мат. науч. практ. конфер. «Интерферону — 50 лет». М.; 2007: 17—23.
25. Дьячкова С. Я., Николаевский В. А. Противовирусные средства. Воронеж; 2008. 149 с.
26. McNab F., Mayer-Barber K., Sher A., et al. Type 1 interferons in infectious disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2015. 15: 87—103.
27. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты: Справочник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 312 с.
28. Withthoff Th. Review of consensus interferon in the treatment of chronic hepatitis C. *Biologics*. 2008; 2(4): 635—43.
29. Carrero J. A. Confounding roles for type 1 interferons during bacterial and viral pathogenesis. *Int. Immunol.* 2013; 25(12): 663—9.
30. Ivashkiv L. B., Donlin L. B. Regulation of type I interferon responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14: 36—49.
31. Swiecki M., Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15(8): 471—85.
32. Pestka S., Krause C. D., Walter M. R. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol. Rev.* 2004; 202: 8—32.
33. Derfuss T., Kappos L. Evaluating the Potential Benefit of Interferon Treatment in Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2012; 308(3): 290—1.
34. Zhou H., Wang L., Xing Li X., et al. Interferon- γ +874A/T Polymorphism and Hepatocellular Carcinoma Risk: A Meta-Analysis. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 689—93.
35. Захарова И. Н., Торжжоева Л. Б., Заплатников А. Л. и др. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность. *Рос. вестник перинатологии и педиатрии*. 2011; 3: 49—54.
36. Феклисова Л. В., Новокишинова В. А., Мескина Е. Р. и др. Рекомбинантные интерфероны в лечении вирусных и вирусно-бактериальных инфекций у детей. *Метод. рекоменд. МОНИКИ*. М.; 2006. 32 с.
37. Шимановский Н. Л., Епинетов М. А., Мельников М. Я. Молекулярная и нанофармакология. М.: Физматлит; 2010. 624 с.
38. Киселев О. И., Дринецкий В. П., Осидак Л. В. и др. Новые средства лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ. *Леч. врач*. 2004; 10: 70—4.
39. Афанасьев С. С., Онищенко Г. Г., Алешкин В. А. и др., ред. Интерфероновый статус, препараты интерферона в лечении и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитации больных. М.; 2005. 767 с.
40. Чеботарева Т. А. Стратегия противовирусной терапии у детей с аденолимфотонзиллярными заболеваниями. Эффективная фармакология. *Педиатрия*. 2015; 3: 38—40.
41. Прищеп Т. П., Чучалин В. С., Зайков К. Л., Михалева Л. К. Основы фармацевтической биотехнологии: Учебное пособие. Ростов-на-Дону: Феникс; Томск: Изд-во НТЛ; 2006. 287 с.
42. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Клещенко Е. И. и др. Новые подходы к проведению интерферон- и иммуномодулирующей терапии у иммунокомпromетированных детей с возвратными острыми респираторными вирусными инфекциями. *Леч. врач*. 2014; 4: 107—11.
43. Феклисова Л. В., Горелов А. В., Дринецкий В. П. и др. Роль препаратов интерферона в терапии ОРВИ у детей грудного и раннего детского возраста — результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8(4): 33—7.
44. Михайлова Е. В. Особенности клинического течения и иммунокорректирующая терапия острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей. Эффективная фармакология. *Педиатрия*. 2015; 3: 34—6.
45. Чеботарева Т. А., Выжлова Е. Н., Захарова И. Н., Заплатников А. Л. Современная интерферонотерапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей. *Леч. врач*. 2013; 4: 92—7.
46. Учайкин В. Ф., Малышев Н. А., Малиновская В. В. и др. Обоснование, опыт лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона: Методич. рекомендации / Правительство Москвы, Департамент здравоохранения. М.: Спецкнига; 2012. 48 с.
47. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Колесникова Н. В. и др. Оптимизация интерферон- и иммунотерапии у иммунокомпromетированных детей с ассоциированными вирусно-вирусными инфекциями: повторные острые респираторные вирусные и различные герпесвирусные инфекции. *Аллергология и иммунология*. 2013; 2: 87—8.
48. Щеплягина Л. А., Круглова И. В. Возрастные особенности иммунитета у детей. *Рус. мед. журнал*. 2009; 23: 39—43.
49. Василевский И. В. Реабилитация часто болеющих детей: Учеб.-метод. пособие. Минск: БелМАПО; 2006. 44 с.
50. Василевский И. В. Иммунореабилитация часто и длительно болеющих детей, проживающих в зоне радиационного загрязнения. *Int. J. Immunorehabilitation*. 2010; 12(2): 212.
51. Василевский И. В. Иммунологические аспекты оздоровления часто болеющих детей. *Медицинская панорама*. 2003; 1: 43—6.
52. Маркова Т. П., Чувиров Д. Г. Длительно и часто болеющие дети. *Рус. мед. журнал*. 2002; 10(3): 125—37.
53. Krishnamoorthy L. T., David M. Hepatitis B: encouraging the use of interferon. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2015; 28(6): 557—62.
54. Viganò M., Invernizzi F., Lampertico P. Optimal therapy of chronic hepatitis B: how do I treat my HBsAg-negative patients? *Liver Int.* 2015; Suppl. 1: 107—8.
55. Кузнецов С. Д., Макашова В. В., Шабалина С. В. Противовирусная терапия хронического гепатита С. *Инфекционные болезни*. 2010; 8(2): 50—4.
56. Быкова О. В., Сидоренко Т. В. Применение интерферона- β 1а для внутримышечного введения у детей и подростков с рассеянным склерозом — эффективность, безопасность и приверженность терапии. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6(5): 14—9.
57. Моисеев С. В. Эффективность интерферона- β 1а в лечении рассеянного склероза: преимущество высоких доз и высокой частоты введения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2009; 18(5): 64—9.
58. Rother K. I., Brown R. J., Morales M. M., et al. Effect of Ingested Interferon- α on Cell Function in Children with New-Onset Type 1 Diabetes. *Diabet. Care*. 2009; 32: 1250.
59. Beilharz M. W., Cummins M. J., Bennett A. L., Cummins J. M. Oromucosal Administration of Interferon to Humans. *Review. Pharmaceuticals*. 2010; 3: 323—44.
60. Борзанова М. В., Алпенидзе Д. Н., Горельшьева Н. Е. Обзор эффективности препаратов интерферона- α 2 β при интраназальном применении. *Рус. мед. журнал*. 2012; 24: 1208—14.
61. Erdem U., Kerimoglu H., Gundogan F. C., Dagli S. Treatment of Mooren's ulcer with topical administration of interferon alfa 2a. *Ophthalmology*. 2007; 114(3): 446—9.
62. Singh P., Singh A. Role of interferons in ocular diseases and their adverse effects: a review. *Crit. Rev. Pharm. Sci.* 2012; 1(4): 20—4.
63. Макарова З. С., Доскин В. А., Малиновская В. В., Парфенов В. В. Эффективность применения наружной формы интерферона при реабилитации часто болеющих детей. *Леч. врач*. 2012; 8: 114—6.
64. Интерфероны: современные возможности лечения инфекций у детей. Эффективная фармакология. *Эпидемиология и инфекции*. 2016; 1: 30—2.
65. Ершов Ф. И. В защиту интерферонов. Эффективная фармакология. *Педиатрия*. 2015; 3: 4—5.



РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ЗАДАЧИ

В настоящее время как никогда ранее актуальна проблема нарастающей антибиотикорезистентности микроорганизмов. Рациональная антибактериальная терапия — наиболее эффективная мера ограничения распространения лекарственной устойчивости микроорганизмов. Другим путем борьбы с антибактериальной резистентностью является создание новых антибактериальных средств, однако перспективы разработок инновационных антибактериальных средств на сегодня ограничены. Вопросы рациональной антибактериальной терапии обсуждали в редакции журнала «Здравоохранение» участники круглого стола, модератором которого выступил профессор И. А. Карпов.

И. А. Карпов, *главный внештатный инфекционист Министерства здравоохранения Республики Беларусь, зав. кафедрой инфекционных болезней БГМУ, доктор медицинских наук, профессор:*

— Во многих странах мира отсутствуют общие регламентирующие документы относительно проведения антибактериальной терапии. Я глубоко убежден, что необходимо, опираясь на общее, создавать частное. В Беларуси была сделана попытка создания гайдлайна. Хочу отметить принципы, на которых основан этот документ, поскольку был одним из его составителей. Самый главный среди них — это принцип улучшения оказания медицинской помощи пациентам с применением ее в определенный порядок. Она должна быть эффективна, экономична и подобрана с учетом резистентности микроорганизмов. Документ дает возможность врачам опираться на общие принципы проведения антибактериальной и лабораторной диагностики бактериальных возбудителей, то, чем занимаются врачи всех специальностей ежедневно. Наталья Николаевна, многое из того, что было сделано лабораторной службой, может быть внесено в клиническую практику. Хотелось бы отметить моменты, связанные с внедрением в практику тех новых знаний, которые были получены сейчас.

Н. Н. Левшина, *зав. микробиологической лабораторией ГУ «Минский государственный центр гигиены и эпидемиологии»:*

— Микробиологическая лаборатория нашего центра проводит исследования для 86 учреждений здравоохранения Минска, в том числе для 18 многопрофильных и специализированных стационаров. Лаборатория оснащена высокотехнологическим оборудованием как для идентификации микроорганизмов, так и для постановки тестов по антибиотикорезистентности автоматическими и ручными методами. Определение чувствительности к антибиотикам с помощью E-тестов, которые определяют минимальную ингибирующую концентрацию антибиотика, используется в нашей лаборатории как референс-метод. Микробиологическая лаборатория обеспечивает не только проведение микробиологических исследований, но и формирует общегородскую базу данных микробиологического мониторинга антибиотикорезистентности циркулирующих в учреждениях здравоохранения микроорганизмов с использованием аналитического программного обеспечения «WHONET» с 2005 г. Ежегодно совместно с врачами-клиническими фармакологами, врачами-эпидемиологами учреждений здравоохранения

проводится анализ состояния и динамики антибиотикорезистентности ключевых клинически значимых микроорганизмов в закрепленных лечебных учреждениях. В 2015 г. расширенный вариант такого анализа совместно с кафедрой инфекционных болезней БГМУ проведен для 3 учреждений здравоохранения Минска — 1-я ГКБ, 6-я ГКБ, Городской клинический родильный дом № 2 по 8 ключевым микроорганизмам. В приказе Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1301 от 29.12.2015 «О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов» (Прил. 5) указан перечень антибактериальных средств, к которым рекомендуется определять чувствительность. Необходимо учитывать специфику стационара, профиль отделения и возможности лаборатории по постановке тестов на чувствительность.

В целях обеспечения достоверности исследований в микробиологической лаборатории функционирует система контроля качества, разработанная в соответствии с требованиями СТБ ИСО/МЭК 17025, включающая 3 уровня контроля качества: внутренний, республиканский и международный. С 2007 г. начато сотрудничество с WHO Collaboration Centre EQAS (Центр внешнего качества достоверных систем). С 2011 г. специалисты принимают участие в программах внешнего контроля качества для лабораторий, участвующих в сети Европейского регионального бюро ВОЗ по эпиднадзору за инвазивными бактериальными заболеваниями и антибиотикорезистентностью. Ежегодно лаборатория проходит сертификацию ВОЗ с наивысшей оценкой качества исследований (100%).

Важно, чтобы мониторинг состояния антибиотикорезистентности проводился на регулярной основе на уровне каждого учреждения здравоохранения.

И. А. Карпов:

— Елена Федоровна, расскажите о внебольничной части антибактериальной терапии.

Е. Ф. Качанко, *врач-инфекционист ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь:*

— Этот приказ Министерства здравоохранения — долгожданный результат сложной и тяжелой работы кафедры инфекционных болезней. Действительно, приказ получился, мы его очень долго ждали. И пусть там много спорных моментов, тем не менее хотелось бы, чтобы он стал рабочим инструментом для врачей на местах. В клинике им уже заинтересовались урологи и хирурги.

Важный аспект работы врача — это внебольничные инфекции. Например, за последние 5 лет пневмококк остался чувствительным к бета-лактамам антибиотикам, это основной респираторный патоген внебольничных инфекций дыхательных путей. Появились данные по исследованию ПЕГАС-4. Они еще не опубликованы, но уже доступны на сайтах Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии, с которым мы плотно сотрудничаем. Исследование ПЕГАС-3 было закончено в 2009—2010 гг., в 2010—2014 гг. закончено исследование ПЕГАС-4, наши штаммы принимали участие в ПЕГАС-3. На основании результатов исследования ПЕГАС-4 мы видим, насколько важно получить

свои локальные данные, если речь идет о макролидах. Например, в Москве и Санкт-Петербурге существует достаточно высокий уровень резистентности внебольничных пневмококков к макролидным антибиотикам (азитромицину и кларитромицину). Мы видим тенденцию к увеличению резистентности к макролидным антибиотикам у внебольничных штаммов пневмококков, то есть о такой тенденции нужно говорить практикующим врачам, о том, насколько это важно. В настоящее время макролиды — это одни из самых «используемых» и «любимых» амбулаторными врачами классов антибиотиков. По результатам исследования ПЕГАС-4, мы имеем достаточно высокий уровень резистентности «безобидного» пневмококка к макролидным антибиотикам. Может так случиться, что через несколько лет макролиды нельзя будет использовать для терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. Как, например, сегодня мы не можем использовать ко-тримоксазол, тетрациклины. А в американском гайде доксициклин — это препарат выбора при внебольничной пневмонии. Это еще раз подтверждает, насколько важны локальные данные, насколько важно знать локальную резистентность. Практикующие врачи должны идти рука об руку с клиническим микробиологом, поскольку клинический микробиолог — это одна из ключевых фигур в решении вопросов антибактериальной резистентности.

И. А. Карпов:

— С антибиотиками человек сталкивается не только заболев тем или иным заболеванием. Вы работаете над важной проблемой — резистентность к антибиотикам микроорганизмов, выделяемых из пищевых продуктов. Расскажите о результатах ваших исследований.

Н. Д. Коломиец, зав. кафедрой эпидемиологии и микробиологии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор:

— Хочу затронуть проблему уже не будущего, а настоящего — резистентность к антибиотикам микроорганизмов, выделяемых из пищевых продуктов, об этом пока, к сожалению, знают немногие. В рамках проводимых исследований мы встречаем такие микроорганизмы достаточно часто. Это не может не настораживать, ведь если мы лечимся только при необходимости, то пищу употребляем ежедневно. Совершенно очевидно, что антибиотики широко используются в сфере пищевого производства. Но если их применение в медицине продиктовано крайней необходимостью, то может быть стоит более тщательно подумать над контролем их применения в сельском хозяйстве. Мы должны понимать, что без комплексного подхода к проблемам, связанным с растущей антибиотикорезистентностью, не обойтись.

И. А. Карпов:

— Внутрибольничные инфекции больше всего свойственны регионам, центром которого является большой город, например, Минск, Петербург, Москва. Следующий вопрос, который я хотел бы затронуть — это командная работа. Чем более сложные у нас будут пациенты, тем больше врачей будет задействовано в их лечении, тем больше усилий необходимо приложить. И очень важно понимать роль и лаборатории, и клинической трактовки полученных данных, и вопросов, связанных с обсуждением пациента на разном уровне.

У Оксаны Николаевны имеется уникальный опыт. Именно педиатры и детские онкологи начали очень нелегкую задачу — лечение полирезистентной флоры у иммуносупрессивных пациентов, которые имеют очень широкий спектр неожиданных возбудителей. Например, грибковых возбудителей, вирусов, то есть иммунодепрессивных форм у пациентов из отделений онкогематологии. Поэтому хотелось, чтобы вы начали разговор о нозокомиальных инфекциях, о вопросах, связанных с полирезистентностью, и тех трудностях, которые встречаются у этих пациентов.

О. Н. Романова, зав. кафедрой детских инфекций БГМУ, доктор медицинских наук, доцент:

— Да, действительно, в педиатрии существует очень большая группа пациентов, у которых широко используются антибиотики, оказывающие иммуносупрессивное действие. Особенно это касается пациентов, которые находятся в отделении интенсивной терапии с различными пневмониями. Сейчас модно говорить об иммунодефицитном состоянии, которое диагностируется только благодаря генетическому подтверждению. Это та категория пациентов, которые действительно очень резистентные. Мы имеем дело не только с резистентностью к антибактериальным препаратам, особенно к общеизвестному псевдомонасу, этот ряд довольно большой. Безмерное потребление антибиотиков приводит к увеличению грибковой инфекции, эмпирическая терапия которой не налажена. Надо учитывать резистентность бактерий, а в будущем может развиться резистентность к противогрибковым препаратам. Особенно в детском возрасте. Поэтому считаю, что медикаментозные препараты нужно применять грамотно и разумно. В вышедшем приказе мне нравится часть, которая относится к детской практике. Бактериальные посевы крови — грамотный подход к бактериальному исследованию. Самое главное — это грамотный посев крови при подозрении на микробную инфекцию, при сепсисе.

И. А. Карпов:

— Грибковые заболевания тяжело диагностируются и лечатся, поэтому сейчас актуальнейший вопрос — создание действительно единых принципов и подходов к лечению данных заболеваний. В основном с этой патологией сталкиваются гематологические службы. Игорь Олегович, несколько слов по вопросу лечения иммунодепрессивных пациентов и о совместной работе врачей разных специальностей.

И. О. Стома, ассистент кафедры инфекционных болезней БГМУ, кандидат медицинских наук:

— Хотелось бы подчеркнуть, что в обозначенном вопросе важна командная работа специалистов, которые непосредственно имеют дело с пациентами с иммуносупрессией: онкологов, гематологов, трансплантологов, инфекционистов. Такие пациенты имеют целый ряд клинических особенностей — у них зачастую отсутствуют специфические симптомы инфекций, нередко имеется только фебрильное состояние. Отмечена выраженная зависимость характера клинического исхода (благоприятного или неблагоприятного) от стартовой антимикробной терапии, то есть, если у пациентов из общей популяции мы еще имеем шанс поменять что-то в стартовой антимикробной терапии, и пациент выживет, а если нет, то чаще всего это, к сожалению, приводит к летальному исходу. Иммунодепрессивные пациенты отличаются также тем, что у них важно оценить микробную колонизацию, например, колонизацию слизистых оболочек. В случае предшествующей химиотерапии колонизации слизистых оболочек резистентными возбудителями возрастает риск развития инфекции, вызванной данным возбудителем. Возникает вопрос, что делать с пациентами, которые уже колонизированы, например, колистинрезистентными грамотрицательными возбудителями: какие подходы применять, как профилактировать развитие таких инфекций? Зачастую сложно оценить, что у нас в стране происходит с уровнем устойчивости возбудителей аспергиллеза к вориконазолу. С практической точки зрения бывает трудно разобраться, за счет чего наблюдается клиническая неэффективность вориконазола у конкретного пациента: за счет того, что мы не достигаем терапевтической концентрации, за счет недостаточной фармакоэквивалентности лекарственного средства или за счет того, что у пациента развилась устойчивость к вориконазолу. Сохраняет значимость проблема терапии сложных инвазивных микозов, в частности, мукомрикозов, именно у пациентов с медикамен-

тозной иммуносупрессией, у которых чаще встречаются такие инфекции. Отдельная проблема — это клинические аспекты фармакокинетики, вопросы выбора адекватных режимов дозирования антибиотиков. Иммуносупрессивные пациенты отличаются особенностями фармакокинетики антибиотиков, стандартные режимы дозирования у них зачастую неэффективны. В данной ситуации актуален терапевтический лекарственный мониторинг антибиотиков, особенно ванкомицина, аминогликозидов. По наиболее сложным клиническим ситуациям сотрудники кафедры инфекционных болезней БГМУ активно сотрудничают с гематологами, трансплантологами. Специалисты в области лечения и профилактики инфекций у пациентов с иммуносупрессией сегодня являются востребованными в странах с высокой трансплантационной активностью, в том числе и в Беларуси.

И. А. Карпов:

— Огромный объем работы связан с отоларингологией. Он завязан на лечении инфекционного агента, который, подчас, является возбудителем. Процесс лечения может быть осложнен и внутрибольничной инфекцией. Людмила Григорьевна, пожалуйста, прокомментируйте ситуацию.

Л. Г. Петрова, зав. кафедрой оториноларингологии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор:

— Самой большой проблемой отоларингологии является чрезмерное назначение антибактериальных препаратов не по показаниям. Поэтому-то затянувшийся насморк, кашель и боль в горле любой, в том числе вирусной, этиологии, лечатся антибиотиком. Результатом этого стало увеличение хронических инфекций в 2 раза за последние 10 лет. Это то, к чему привела неправильная терапия вирусных инфекций и неправильная терапия острого риносинусита. Вышедший приказ ориентирует врачей при лечении самых простых амбулаторных инфекций — первым препаратом должен быть бета-лактамы или желателен незащищенный амоксициллин. Мы не только наблюдаем тенденцию к назначению макролидов, но и очень часто врачи думают, что макролиды более эффективные антибиотики, чем бета-лактамы. Если нет эффекта, после бета-лактама назначают антибиотики не из цефалоспоринового ряда, то есть опять макролиды. Получается, что антибиотики гораздо менее эффективны при лечении инфекции дыхательных путей.

И. М. Король, профессор кафедры оториноларингологии БелМАПО, доктор медицинских наук:

— Мне кажется, что сейчас у врачей другое отношение к антибиотикам. Я закончил мединститут в 1955 г. Последние 37 лет я работаю на базе Минской областной больницы, и приходится сталкиваться с тяжелыми больными, например, с отогенным сепсисом, тромбозом сигмовидного синуса. Был случай, когда, несмотря на лечение современными антибиотиками, тромбоз из сигмовидного синуса распространился по верхней полой вене в правое предсердие и привел к летальному исходу. Стафилококк и стрептококк остаются до последнего времени наиболее часто высеваемыми возбудителями при отогенных и риногенных осложнениях. Что касается менингитов (эпидемические цереброспинальные не рассматриваем), то они гораздо лучше поддаются лечению, если антибиотики вводить непосредственно в спинно-мозговой канал, но в связи с боязнью осложнений это стали делать гораздо реже. Сегодня встречаются пациенты с тяжелейшими осложнениями при заболеваниях ЛОР-органов и могу сказать, что антибиотики последних поколений в целом стали более эффективными, но в отдельных случаях не действуют. Так, например, у пациентки с межполушарной эмпиемой, абсцессом мозга, тромбозом сигмовидного синуса и инфицированным тромбом в яремной вене, получавшей самое современное антибактериальное лечение, избежать летального исхода помогла только операция. К сожалению, ни один антибиотик не мог спасти эту пациентку без операции.

В целом впечатление такое, что микрофлора меняется. Все чаще приходится сталкиваться с инфицированием грибами. Видимо, это следствие бездумного лечения антибиотиками. Никогда мы не видели, скажем, грибковых верхнечелюстных синуситов, а сейчас каждый день оперируем пациентов с так называемыми инородными телами. При лечении зубов верхней челюсти пломбировочный материал попадает в верхнечелюстную пазуху, подавляет обычную микрофлору, что приводит к росту грибов и на компьютерных томограммах и обычных рентгенограммах колонии грибов выглядят как инородные тела.

Особую категорию представляют пациенты, получавшие лечение по поводу злокачественных новообразований, у которых наблюдается грибковое поражение околоносовых пазух. Раньше, например, не встречались грибковые поражения клиновидной пазухи.

В перспективе внедрение современных технологий позволит по-другому смотреть на скопление микробов в организме. Например, оценка микробной пленки при помощи лазерной сканирующей микроскопии по таким параметрам, как толщина и площадь покрытия, кажется, на мой взгляд, многообещающей.

И. А. Карпов:

— Слово пульмонологу. Они также выполняют часть этой работы.

Е. И. Давидовская, главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Действительно, в пульмонологии достаточно много состояний, которые требуют антибактериальной терапии. Именно «респираторные» жалобы, в том числе связанные с инфекционными заболеваниями, чаще всего встречаются в амбулаторной практике. Однако трудно жестко разделить верхние и нижние дыхательные пути, поэтому для пульмонолога очень важна командная работа с оториноларингологом.

На практике такая суперпрофессиональная команда часто работает тогда, когда катастрофа уже произошла. Однако случается она не на ровном месте. В большинстве случаев тяжелых инфекций дыхательных путей конечный результат зависит от адекватной исходной оценки состояния и выбора стартовой терапии. Например, за последние десятилетия достаточно много времени было потрачено на то, чтобы уйти от стартовой терапии с использованием гентамицина при внебольничных инфекциях. Практика стартовой терапии респираторных инфекций с использованием цефтриаксона на сегодняшний день, на мой взгляд, излишняя. Врачу, в первую очередь, необходимо ориентироваться на клиническую ситуацию, вероятную этиологию заболевания и, исходя из этого, выбирать соответствующий по спектру активности и актуальной резистентности микроорганизмов антибиотик. Антибактериальные препараты — достаточно молодой класс лекарственных препаратов. Но мне кажется, что очень сильно изменились стартовые условия их применения. В начале антибактериальной терапии в прошлом веке люди с такими препаратами раньше практически не встречались. Уже несколько поколений выросли в других условиях, с антибиотиками человек сталкивается с самого рождения, причем не всегда в медицине. Именно приобретенная устойчивость возбудителей к ряду антибактериальных лекарственных средств зачастую ограничивает наш выбор.

Развитие медицинских технологий также определяет современные особенности инфекций. Так, после трансплантации органов и тканей пациенты пожизненно остаются в ятрогенной иммуносупрессии. Подобная ситуация складывается и при аутоиммунных заболеваниях. А это значит, что меня-

ется и спектр возможных возбудителей инфекций. Например, инвазивный аспергиллез легких сегодня — это уже общепризнанная практика.

Очень важно не только получение информации о распространении и клинической значимости роли отдельных микроорганизмов, но и простой, широкий доступ к ней практикующего врача. Именно такие задачи и решает разработанный приказ, приближая теорию к практике и превращая знание в умение.

И. А. Карпов:

— Никогда не нужно принимать быстрых решений, они должны быть взвешенные. Сложнейшая задача — назначить адекватное лечение пациенту со смертельно опасным заболеванием.

В. П. Блатун, зав. отделением пульмонологии УЗ «Городская больница скорой медицинской помощи Минска»:

— Я представляю медицинскую помощь, ориентированную на оказание экстренной хирургической помощи. В связи с этим формат нашего отделения необычен: кроме пульмонологического уклона у нас есть и диагностический. Мы работаем в тесном сотрудничестве с хирургами, и забираем пациентов, у которых отсутствуют показания к экстренному вмешательству. Очевидно, что у большей части этих пациентов имеется инфекционный характер заболеваний. Причем самого широкого спектра: может быть поражение мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания. Поэтому актуальность и необходимость этого приказа невозможно, на мой взгляд, переоценить. Сегодня у каждого врача нашего отделения на столе есть этот приказ. Спасибо всем его разработчикам. Наверняка по мере накопления опыта он будет редактироваться.

И. А. Карпов:

— Хотелось услышать мнение реаниматологов, на чьи плечи падает огромная ответственность. Александр Михайлович, вы много лет заведовали отделением. Скажите несколько слов об организационных и реанимационных вопросах.

А. М. Карпук, зам. главного врача по медицинской части УЗ «3-я ГКБ Минска»:

— Мы подняли очень серьезный вопрос об антибиотикотерапии. Для тяжелых больных, находящихся в реанимации, это одно из важнейших направлений лечения. Разумный, рациональный подход к этому вопросу действительно позволяет добиться хороших результатов. Вышедший приказ очень помогает в работе. Стоит поработать над протоколами лечения основных заболеваний. В случае самой скорой помощи в методических рекомендациях при пневмонии прописан цефтриаксон. Трудно судить, насколько это обосновано с учетом приказа, потому что пациент в тяжелом состоянии требует сразу же назначения дезинтоксикационной терапии, биопсии. На уровне скорой помощи этот вопрос решить достаточно непросто. Возникает ряд организационных моментов. Необходимо вовремя собрать биоматериал при назначении антибиотикотерапии — это важный вопрос, особенно в клиниках, в которых отсутствует бактериологическая лаборатория. Он связан со своевременной доставкой материала в лабораторию, чтобы врач мог в ближайшее время получить достоверные сведения о больном, поскольку чаще всего в отделение реанимации поступают пациенты с комплексом заболеваний, одно заболевание утяжеляет другое. И если состояние пациента начинает ухудшаться, оценить, из-за чего это возникает (из-за прогрессирующего воспалительного заболевания или из-за сердечно-сосудистой недостаточности), недостаточно. Чем раньше мы получим результаты из лаборатории, тем правильнее назначим антибиотикотерапию и тем эффективней сможем координировать лечение.

И. А. Карпов:

— Я хотел бы дать слово Святославу Валерьевичу, который занимается организационно-консультативной работой. Клиника сейчас достаточно много уделяет внимания консультации сложных пациентов. К нам поступает много пациентов с целым рядом бактериальных или вирусных заболеваний, которые раньше фактически относили к острозаразным патогенам.

С. О. Вельгин, зам. главного врача по медицинской части УЗ «Городская клиническая инфекционная больница Минска», кандидат медицинских наук:

— В прошлом году Центром по контролю за заболеваниями США вопросы антибактериальной резистентности признаны не только национальной проблемой, но и мировой, поскольку происходит активная миграция населения. Мы часто слышим сообщения о появлении панрезистентных штаммов новых микроорганизмов в Китае и других странах, жители которых мигрируют в Европу, в нашу страну. Есть ресурсы, техническое обеспечение, оборудование, стали появляться кадры — молодые талантливые ребята, которые обучались в международных школах по клинической микробиологии, проводятся международные симпозиумы. Но кто должен контролировать правильность антибактериальной терапии?

Сегодня любого пациента могут перевести из одной клиники в другую. Так, мы получаем пациентов с ВИЧ-инфекцией, с врожденным иммунодефицитом. Можно наблюдать проявление иммунодефицитных состояний и заболеваний, связанных с иммунодефицитами. Например, герпес-зоoster, вызываемый вирусом *Varicella zoster*, чрезвычайно активная инфекция, которая связана с иммунодефицитом. В этом плане приказ действительно очень интересный, потому что он дает практические рекомендации, и врачу есть, из чего выбирать. Врач всегда хочет получить хороший результат, пусть даже путем избыточного назначения антибактериальной терапии, чтобы пациент поправился как можно быстрее. И, естественно, это делается из благих побуждений, но когда у врача будут конкретные, четкие рекомендации и возможности быстро провести экспресс-тест, посмотреть прокальцитонин, узнать, есть ли системная бактериальная инфекция или нет, и назначить соответствующую терапию. Хочется, чтобы работа в данном направлении не останавливалась только на приказе, а издавались бы утвержденные министерством здравоохранения инструкции по применению, которые можно внедрять в практику.

И. А. Карпов:

— У инфекционистов совместная работа различных клинических и диагностических служб связана с рациональными подходами к терапии внебольничных инфекций. Это огромная ответственность за иммунодепрессивного пациента и пациента, который находится в отделении интенсивной терапии и имеет нозокомиальную инфекцию. Существует совместная школа антибактериальной терапии, созданная по инициативе Натальи Николаевны. Может быть, следует расширить эти занятия.

Это огромная работа внутрибольничной и нозокомиальной инфекцией у иммунодепрессивных пациентов. В Минске сконцентрированы наиболее высокие технологии. Нужно понимать, что чем больше у нас будет пациентов, которые живут после трансплантаций, с кардиохирургическими или кардиологическими девайсами, тем больше будут актуализироваться вопросы, связанные с возрастными пациентами, с иммунодепрессивными пациентами, с инфекционными заболеваниями и подходами к ним. Дмитрий Владимирович, обратите внимание, пожалуйста, на те аргументы, которые обычно приводят специалисты, поскольку решения администраторов чрезвычайно важны и являются ключевыми в нашей работе.

Д. В. Чердниченко, зам. председателя комитета по здравоохранению Мингорисполкома:

— Остаются вопросы с точки зрения организации, особенно вопросы о переназначении эмпирической терапии. Доктор зачастую назначает то, что есть в отделении. А в отделении есть то, что закупается клиникой в виде тендерных препаратов. Здесь мы выходим уже на фармако-экономические вопросы. Очень важно оценить локальный микробиологический пейзаж и получить данные локального мониторинга для данного стационара или даже для каждого отделения.

В настоящее время, к сожалению, не все клиники имеют клинических фармакологов и эпидемиологов. Полученная информация доходит до заведующих отделением, а необходимо, чтобы ею владел каждый врач, который непосредственно работает с пациентом и назначает антибиотики при поступлении пациента.

Мы никогда не сможем получить объективную картину по внутрибольничной инфекции, пока не будет понимания с Центром гигиены и эпидемиологии, пока наши заведующие, врачи будут скрывать внутрибольничные инфекции, инфекции в области хирургического вмешательства. Это касается и трансплантологии. Мы используем высокотехнологические операции, а пациенты погибают от внутрибольничных инфекций. Мы не будем иметь объективной картины до тех пор, пока будем их замалчивать, бояться карательных мер со стороны наших коллег из Центра гигиены и эпидемиологии.

Администрация системы образования переломила в свое время отношение и перестали карать те школы и директоров гимназий, школ, лицеев, которые сами выявляли у себя учеников, употребляющих спайсы и другие психоактивные препараты. В качестве мотивации такие школы получали благодарности и премирование. Может что-то подобное появится и у нас, когда заведующие получают не выговор и депремирование за то, что выявили внутрибольничную инфекцию, показали инфекцию в области хирургического вмешательства, а благодарность и одобрение. Надеюсь, что в наше время — время финансовых затруднений — клиники смогут оптимизировать расходы на приобретение дорогостоящих антибиотиков и противогрибковых препаратов.

И. А. Карпов:

— Действительно, у нас есть большое количество антибиотиков. В одном из приложений предпринята попытка выделить препараты-резерва, однако это не очень правильно, само название может быть не очень верное. Это ряд препаратов, к назначению которых нужно подходить наиболее ответственно. Подразумевается, что рациональное использование антибиотиков принесет определенную пользу пациентам и не даст резистентности развиваться. Основным средством решения поставленного вопроса я вижу эффективную профилактику. Наталья Дмитриевна, расскажите, что делается для повышения квалификации врачей-бактериологов.

Н. Д. Коломиец:

— Своей задачей я вижу также продолжение повышения квалификации врачей-бактериологов и эпидемиологов республики. В процессе обучения наши слушатели имеют уникальную возможность познакомиться с лучшими лабораториями и клиниками Минска и, конечно, не раз побывать в центре коллективного пользования на базе МГЦГЭ, где работают специалисты высокого уровня, а уникальное оборудование позволяет провести самое современное микробиологическое исследование. Получение такой информации и формирование практических навыков особенно важно для специалистов из регионов. Теперь у командного подходе: врач-бактериолог не участвует практически никогда во взятии биологического материала на исследование, однако на конечный результат наибольшее негативное влияние оказывает именно преана-

литический этап. Поэтому работа в команде предполагает обучение специалистов различного профиля правильным решениям, связанным с выбором вида, взятием и транспортировкой биологического материала.

Е. Ф. Качанко:

— Очень бы хотелось по примеру врачей-хирургов создать, условно говоря, общество любителей антибиотиков, можно назвать его как угодно. Пригласить урологов. Каждый будет высказывать свое мнение. Мы живем в эру доказательной медицины, и конечно каждый из нас — эксперт и имеет право на свое утверждение. Но тем не менее медицина доказательств должна дойти и до врача, который работает в деревне. Он должен взять протокол и прочитать, что в первые 4 ч внебольничной пневмонии он должен ввести цефтриаксон, а если пневмония тяжелая — добавить макролид. Он должен только ответить на вопрос — это внебольничная инфекция или внутрибольничная. Если это внебольничная инфекция — цефтриаксон обязателен, если внутрибольничная, то существуют другие варианты действий. Необходимо объединить врачей всех специальностей, конечно, не только инфекционистов и клинических микробиологов.

И. М. Король:

— Сейчас появляются пациенты, которым выполнялась трансплантация органов и их трудно лечить, почти невозможно. У нас находилась на стационарном лечении с гнойными процессами в пазухе пациентка, которой первой пересадили сердце, она умерла больше года назад. Женщина должна была постоянно принимать вещества, подавляющие иммунную активность. Таких пациентов, наверное, будет все больше и больше, и пока остается вопрос, как их лечить.

С. О. Вельгин:

— Хотел бы выразить оптимизм, что эта работа будет успешной. Необходимо поддержать не очень популярные мероприятия ограничительного характера, которые принимаются и должны приниматься. Это формулярная система в учреждениях здравоохранения, все-таки должны быть ограничения на применение лекарственных средств, в том числе антибактериальных препаратов. Необходимо вести контроль лечебно-диагностической работы, то есть оценивать эффективность назначаемой антибактериальной терапии в каждом учреждении. На основании этого должны приниматься научно продуманные, обоснованные решения, существовать алгоритмы, которые в практической работе мог бы использовать любой врач, не только в столице, но и во всей республике.

А. М. Карпук:

— Полностью побороть антибиотикорезистентность у нас, наверное, никогда не получится, так как микроорганизмы приспособляются, изменяются условия их существования, отношение их к антибиотикам. Но совместными действиями можно улучшить ситуацию. Это организационная, исполнительная работа и обучение.

В. П. Блатун:

— На лечение пневмонии в условиях стационара существует свое определенное видение, стереотипное. Попытка лечить пациентов регламентированными препаратами может вызвать сомнения в квалификации и добросовестности врача. Мне кажется, что дальнейшая популяризация антибиотикотерапии (от показаний к назначению до побочных действий) необходима для того, чтобы у людей не возникало заблуждений, чтобы наши пациенты понимали, что есть понятие «терапевтическая концентрация».

Е. И. Давидовская:

— Распространение знаний у населения — очень важный аспект. Необходимо добиться понимания, что антибактериальная терапия — не лечение кашля, антибиотик — не антидепрессант, не препарат, снижающий температуру и т. д.

Мы сегодня уже говорили, что иногда антибиотик используется как некая перестраховка, чтобы не прибегать к ней, врач должен быть уверен в том, что он делает, уверенность, понимание и знание. «Хороший врач знает, какой антибиотик когда назначить, но самый лучший врач знает, когда без антибиотика можно обойтись» — этот тезис не потерял свою актуальность.

И. О. Стома:

— Хотелось бы выделить 2 принципиально важных направления в области борьбы с антибиотикорезистентностью: первое — это дисциплинарное, административное воздействие на медицинский персонал, на врачей; второе — образовательное воздействие. Важно не допустить перекоса акцентов в сторону дисциплинарного воздействия, поскольку, в первую очередь, нужно научить, и только потом за это спросить со специалиста. Именно обучение современным аспектам рациональной антибактериальной терапии остается наиболее важным компонентом системы борьбы с ростом устойчивости к антибиотикам в мире. Добавим, что кафедра инфекционных болезней БГМУ регулярно организует элективы по антимикробной терапии, который посещают как студенты, так и врачи-интерны, клинические ординаторы, врачи-анестезиологи-реаниматологи.

Е. Ф. Качанко:

— Микроорганизмы — это высокоорганизованные существа, которые сумели создать такую организацию, как биопленка, где делятся информацией, передают знания и умения и могут защитить себя от действия антибиотиков, антисептиков. Мы же должны создать не менее организованную структуру заинтересованных специалистов (не только инфекционистов, но и врачей других специальностей) для решения вопросов проведения грамотной антибактериальной терапии при той или иной патологии.

И. А. Карпов:

— Достаточно четко вырисовывается структура действий в этом направлении. Существует некая структурированность, целый ряд внебольничных инфекций, имеющих свои особенности, которые очень и очень регламентированы, которые способствуют возникновению очень специфической, очень локальной патологии, не являясь инфекциями, вызывают огромные проблемы с антимикробной резистентностью. И здесь главное назначить правильную, адекватную терапию, а выбор антибиотиков у нас есть. Посмотрите, Пегас-1, Пегас-2, Пегас-3, Пегас-4 — раз в несколько лет проходит совместный анализ пневмококков, гемофилов. Для борьбы с внутрибольничной инфекцией необходим комплекс профилактических, профессиональных мероприятий, в том числе и организационного плана, для профилактики — знания, что происходит в отделении, с возможным подбором эмпирической терапии. Соответственно, этот вопрос также должен быть решен на высокопрофессиональном уровне, должно быть понимание того, что инфекция никуда не денется, она перейдет в другую возрастную группу, в другое состояние пациента, в окружающую среду. Новой для нас является работа с грибами, с антибиотикорезистентностью этих микроорганизмов.

Д. В. Чередниченко:

— Для комитета по здравоохранению очень важно, чтобы был государственный подход к решению проблем, которые имеются в сфере здравоохранения. Не следует забывать, что у нас бюджетное финансирование, государственная система здравоохранения. Антибиотики дорогие, поэтому главный врач, руководитель должен проводить закупки именно тех препаратов, которые необходимы для данного учреждения.

*Подготовила М. Елистратова.
Фото автора.*

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ЗАДАЧИ

Петрова Л. Г. Принципы антибактериальной терапии инфекций верхних дыхательных путей / Л. Г. Петрова // Мед. новости. — 2016. — № 2. — С. 39—42. — Библиогр.: 19 назв.

Проблемы антибактериальной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей у детей в эпоху глобального распространения антибиотикорезистентности среди респираторных патогенов // Рус. мед. журн. — 2015. — № 22. — С. 1310—1312.

Рациональная антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей / В. К. Таточенко [и др.] // Мед. совет. — 2014. — № 1. — С. 62—67. — Библиогр.: 25 назв.

Рациональная антибактериальная терапия инфекций респираторного тракта у детей в амбулаторной практике (клинические рекомендации) / С. В. Яковлев [и др.] // Рус. мед. журн. — 2015. — № 3. — С. 115—117.

Рациональная фармакотерапия в урологии: *compendium* / Н. А. Лопаткин [и др.]; под общ. ред.: Н. А. Лопаткина, Т. С. Перепановой. — М.: Литтерра, 2015. — 446 с. — (Рациональная фармакотерапия). (Шифр 599451).

Свистушкин В. М. Острые респираторные вирусные инфекции: принципы рациональной терапии / В. М. Свистушкин, Д. М. Мустафаев // Рус. мед. журн. — 2014. — № 26. — С. 1897—1902. — Библиогр.: 21 назв.

Сепсис: диагностика и подходы к антибактериальной и поддерживающей терапии: Учеб.-метод. пособие / [И. А. Карпов и др.]; Белорус. гос. мед. ун-т. — Минск: БГМУ, 2014. — 45 с. (Шифр 595903).

Струтынский А. В. Эмпирическая антибактериальная терапия / А. В. Струтынский. — М.: МЕДпресс-информ, 2015. — 167 с. (Шифр 599306).

*Подготовила Наталья Дмитриевна Гололоб,
главный библиограф отдела справочной и нормативно-правовой информации РНМБ, т. 226-21-56;
e-mail: NGololob@rsml.med.by.*



ЭДУАРД АНТОНОВИЧ ВАЛЬЧУК (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Исполнилось 80 лет со дня рождения известного ученого, ведущего специалиста в области общественного здоровья и здравоохранения, доктора медицинских наук, профессора кафедры общественного здоровья и здравоохранения Белорусской медицинской академии последипломного образования Эдуарду Антоновичу Вальчуку.

Эдуард Антонович родился 28 мая 1936 г. в Лиде (БССР). На его детские и юношеские годы выпало многое: война, разруха, трудное послевоенное время... В 1953 г. после окончания средней школы № 3 в Лиде он блестяще сдал вступительные экзамены и стал студентом лечебного факультета Минского государственного медицинского института.

После окончания института в 1959 г. Э. А. Вальчук был назначен на должность главного врача Белогрудской участковой больницы Лидского района Гродненской области (1959—1963). С тех пор значительную часть своей профессиональной деятельности (1959—1982) он посвятил практическому здравоохранению родной Гродненской области, самому востребованному направлению — организации первичной медико-санитарной помощи.

В 1963—1964 г. он работал главным врачом объединенной Лидской городской и районной санитарно-эпидемиологической станции. В апреле 1964 г. в Лиде вновь организована самостоятельная районная санэпидстанция, и Э. А. Вальчук стал ее главным врачом. Также на него была возложена функция главного врача Лидского района (1964—1967). В 1972 г. Э. А. Вальчук трудился главным врачом Волковысского района Гродненской области, затем врачом оргметодкабинета Лидской центральной районной больницы (1972—1975). С 1967 г. по 1972 г. и с 1975 г. по 1982 г. Э. А. Вальчук занимал должность заместителя главного врача Лидской ЦРБ.

Профессиональные усилия молодого организатора здравоохранения были направлены на совершенствование медико-санитарной помощи сельскому населению. Он изучал различные аспекты медицинского обеспечения, «изнутри» видел и анализировал проблемы сельского здравоохранения. В эти годы для повышения качества медицинского обслуживания



населения страны был взят курс на специализацию лечебно-профилактической помощи, что ставило перед практикующими специалистами и организаторами здравоохранения новые задачи. Эдуард Антонович особенно подчеркивал важность участкового и районного этапов оказания медицинской помощи. Его деятельность в значительной степени способствовала становлению этапности и преемственности в организации медицинской помощи сельскому населению не только Лидского района, но и всей республики.

С 1964 г. по 1982 г. Э. А. Вальчук неоднократно избирался депутатом Лидского районного Совета и председателем постоянной комиссии по здравоохранению и социальному обеспечению, что позволяло ему активно решать проблемы сельского здравоохранения на государственном уровне.

Именно в эти годы Эдуард Антонович пришел к пониманию того, что любые предложения по совершенствованию медико-санитарной помощи, исходящие от организаторов здравоохранения, должны иметь научное обоснование. В свободное от основной работы время он занимался сбором и анализом материалов по истории оказания медицинской помощи на Гродненщине, в БССР и Польше, немало времени провел в архивах Гродно, Минска, Вильнюса. Он полу-

чил заслуженное признание как историк медицины, выступал с докладами на республиканских и всесоюзных конференциях, устанавливал профессиональные и дружеские контакты с исследователями в области истории медицины не только Советского Союза, но и других стран.

Интерес к истории медицины Э. А. Вальчук сохранил на всю жизнь. Его исследования не ограничивались исключительно историческими аспектами оказания медицинской помощи. Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук была гораздо шире — «История, современное состояние и перспективы развития лечебно-профилактической помощи сельскому населению района (на примере Лидского района Гродненской области)». Защита диссертации состоялась в 1981 г. в Москве. Следует заметить, что это была действительно защита. Выводы диссертации, справедливость которых подтвердил самый строгий судья — время, поддерживали не все столичные ученые. Некоторым казалось, что проще закрыть участковые больницы, переориентировав сельских жителей на получение медицинской помощи в райцентрах. Эдуард Антонович так не считал. Решительное слово в поддержку диссертанта высказал Д. Д. Венедиктов — директор ВНИИ медицинской и медико-технической информации Минздрава СССР, соавтор ряда резолюций ВОЗ, в том числе по первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

Успешная защита диссертации вызвала большой интерес к публикациям Э. А. Вальчука, в которых он анализировал пути решения проблем главным образом сельского здравоохранения, многие из которых актуальны до сих пор. Его приоритетом становится организация научно обоснованного обеспечения населения качественной медицинской помощью.

С 1982 г. в жизни Э. А. Вальчука начинается новый — научно-педагогический этап. Он избран по конкурсу на должность старшего преподавателя кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения Белорусского государственного института усовершенствования врачей (БелГИУВ) и переезжает в Минск. В этом же году ему была присвоена высшая квалификационная категория по специальности «организация здравоохране-

ния». Основные научные исследования этого периода посвящены проблемам совершенствования медико-санитарной помощи населению, организации медицинской реабилитации и организационным вопросам охраны здоровья.

Однако в БелГИУВе Э. А. Вальчук был занят не только научной и преподавательской деятельностью, он являлся деканом санитарно-гигиенического и фармацевтического (1987—1992), терапевтического (1992—1995) и хирургического (1995—1999) факультетов.

В 1999 г. по инициативе Э. А. Вальчука создан факультет социальной медицины, организации и управления здравоохранением, первым деканом которого он был до 2005 г. В 2004 г. факультет получил новое название — факультет общественного здоровья и здравоохранения.

В 1993 г. в Москве Э. А. Вальчук успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Научное обоснование и разработка системы медицинской реабилитации (на примере сельских районов Республики Беларусь)». Проведенные научные изыскания поставили Э. А. Вальчука в ряд известнейших специалистов в области реабилитации в странах СНГ. В республике при его непосредственном участии стало системно развиваться новое направление — медицинская реабилитация. В этом же году Э. А. Вальчук был избран на должность заведующего кафедрой социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением БелГИУВа (в 2001 г. она переименована в кафедру общественного здоровья и здравоохранения).

В 1994 г. Эдуарду Антоновичу было присвоено ученое звание профессора. В 1997 г. профессор Э. А. Вальчук был избран членом-корреспондентом Белорусской медицинской академии.

Именно с кафедрой общественного здоровья и здравоохранения БелМАПО, которой он руководил до 2008 г. и где успешно трудится сегодня, связаны самые значительные профессиональные достижения профессора Э. А. Вальчука.

Под его руководством была внедрена система повышения квалификации и переподготовки руководящих кадров по всем актуальным направлениям общественного здоровья и здравоохранения. С учетом требований текущего момента и приоритетов деятельности Министерства здравоохранения разрабатываются и перерабатываются учебные планы и программы обучения, оттачивается методика преподавания, готовятся учебные материалы для всех категорий слушателей кафедры.

При непосредственном участии профессора Э. А. Вальчука были созданы уникальные для Республики Беларусь курсы повышения квалификации по новым, востребованным направлениям: «Экономика и бухгалтерский учет в здравоохранении» (2000), в 2006 г. преобразованный в кафедру экономики и бухгалтерского учета в здравоохранении, «Технология больничного хозяйства» и «Охрана труда в здравоохранении» (2001), «Организация сестринского дела» (2001), «Медицинская информатика» (2001).

В 1999 г. по инициативе Эдуарда Антоновича была организована подготовка резерва руководящих кадров Министерства здравоохранения — создан уникальный 2-годичный очно-заочный курс переподготовки «Управление здравоохранением». За время существования курса его выпускниками стали 276 организаторов здравоохранения, многие из которых сегодня занимают руководящие должности в отрасли.

В 1995 г. профессор Э. А. Вальчук стал председателем Белорусского научного общества истории медицины, которое в 1998 г. по его инициативе переименовано в Белорусское научное общество истории медицины и фармации.

Он являлся одним из главных организаторов республиканских научных конференций по истории медицины и фармации (Минск, 1995; Витебск, 1998; Рогачев, 2001; Минск, 2004; Витебск, 2009; Гродно, 2012, 2014). Благодаря профессору Э. А. Вальчуку общество поддерживает научные контакты с коллегами из России, Украины, Польши, Литвы, Латвии, США, Австрии и других государств. Э. А. Вальчук избран членом правления Международной конфедерации историков медицины стран СНГ (2003). С 1997 г. он является иностранным членом Польского общества историков медицины и фармации.

Широкий диапазон его научных интересов, организаторские способности, высочайший профессионализм и научная прозорливость позволили профессору Э. А. Вальчуку стать основателем первой отечественной научной школы общественного здоровья и здравоохранения в Беларуси. Под научным руководством Э. А. Вальчука в Республике Беларусь и Российской Федерации защищены 3 докторские и 14 кандидатских диссертаций. Основными направлениями научных исследований, проводимых в рамках научной школы профессора Э. А. Вальчука, являются: исследование исторических закономерностей в развитии здравоохранения и медицинской науки; изучение демографических процессов и здоровья, прогнозирование общественного здоровья;

организационное моделирование объемов, видов и условий оказания медицинской помощи населению республики; моделирование управления организациями здравоохранения и принципы реализации моделей.

Э. А. Вальчук является автором и соавтором более 250 научных публикаций, в том числе 4 монографий. Руководство «Основы организационно-методической службы и статистического анализа в здравоохранении» (соавт. Н. И. Гулицкая и Ф. П. Царук) было переиздано 2 раза и в течение ряда лет оставалось единственным национальным изданием, предназначенным для организаторов здравоохранения.

Профессор Э. А. Вальчук принимал участие в разработке ряда важнейших законодательных и нормативно-правовых актов в области здравоохранения (Закон Республики Беларусь «О здравоохранении», Концепция развития здравоохранения и др.), определяющих стратегию и приоритеты развития отрасли.

За свои профессиональные достижения Э. А. Вальчук награжден многочисленными Почетными грамотами Министерства здравоохранения СССР, БССР, Республики Беларусь, общества Красного Креста и Красного Полумесяца СССР, (ОКК и КП СССР), Почетным знаком ОКК и КП СССР, знаком «Отличнику здравоохранения», медалями «За доблестный труд. В ознаменовании 100-летия со дня рождения В. И. Ленина», «Ветеран труда», Почетной грамотой Совета Министров Республики Беларусь (2011).

Сегодня Э. А. Вальчук — профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения БелМАПО, председатель Совета по защите диссертаций Д 03.15.05 по специальности 14.02.03 «общественное здоровье и здравоохранение», член Белорусской ассоциации врачей, научный консультант издательства «Белорусская энциклопедия», председатель редакционной коллегии журнала «Медицинские новости», член редакционных советов ряда журналов, в том числе международных.

На своем профессиональном пути от главного врача участковой больницы до руководителя одной из крупнейших кафедр общественного здоровья и здравоохранения стран СНГ Э. А. Вальчук получил заслуженное признание организаторов здравоохранения Республики Беларусь, своих многочисленных учеников, коллег, мировой научной общественности.

Коллеги, ученики, редакция журнала «Здравоохранение» сердечно поздравляют Эдуарда Антоновича с 80-летием, желают доброго здоровья, долгих лет жизни, энергии и оптимизма.



ИГОРЬ ВЕНИАМИНОВИЧ ВАСИЛЕВСКИЙ (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Исполнилось 75 лет со дня рождения и 52 года научно-педагогической, врачебной и общественной деятельности профессора кафедры клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, академика Белорусской академии экологической антропологии, эксперта комиссии Министерства здравоохранения Республики Беларусь по лекарственным средствам, члена Республиканской комиссии по государственной аттестации санаторно-курортных и оздоровительных организаций, ведущего педиатра республики Игоря Вениаминовича Василевского.

Игорь Вениаминович родился 21 июля 1941 г. в г. Орле в семье учителей. После окончания с золотой медалью средней школы в 1958 г. поступил в Минский государственный медицинский институт (МГМИ) на лечебный факультет и окончил его в 1964 г. Во время обучения в институте принимал активное участие в студенческой общественной жизни, был ведущим корреспондентом институтской газеты «Советский медик», постоянно участвовал в художественной самодеятельности, был членом лекторской группы при горкоме комсомола Минска, членом студенческого научного общества, опубликовал ряд научных работ. Награжден Почетной грамотой ЦК ЛКСМ Белоруссии.

Свою трудовую деятельность начал в Рыжковской сельской участковой больнице Быховского района Могилевской области в должности врача общей практики. Работая на селе, прошел настоящую практическую школу по клинической медицине, приобрел и закрепил важные качества врача, которые пригодились в дальнейшей жизни. В 1967—1970 гг. И. В. Василевский учился в аспирантуре на кафедре детских болезней МГМИ под научным руководством ведущего ученого Беларуси, академика АН БССР В. А. Леонова. После обучения в аспирантуре И. В. Василевский был оставлен ассистентом на кафедре детских болезней МГМИ, в 1973—1974 гг. работал ассистентом кафедры факультетской педиатрии созданного педиатрического факультета.

С 1974 г. по 2009 г. педагогическая, научно-исследовательская и лечебно-консультативная работа Игоря Вениаминовича связана с Белорусским государственным институтом усовер-



шенствования врачей (БелГИУВ) (с 2000 г. Белорусская медицинская академия последипломного образования — БелМАПО). Работая ассистентом, доцентом, профессором кафедры педиатрии-2, И. В. Василевский много внимания уделял оптимизации последипломного образования врачей. В 1989—1992 гг. он активно участвовал в проведении эксперимента в Республике Беларусь по усилению контроля и улучшению качества подготовки врачей-интернов по педиатрии, возглавляя созданную для этих целей в БелГИУВе кафедру педиатрии-3. Принимал участие в разработке автоматизированной компьютерной программы тестового контроля знаний по педиатрии (для аттестации педиатров). Данная программа широко используется и как обучающая и составляет основу активных методов обучения врачей-курсантов по педиатрии. По заданию Минздрава республики был соавтором разработанных квалификационных тестов по специальности «Педиатрия» (2003).

С 1995 г. по 1998 г. профессор И. В. Василевский работал в должности проректора БелГИУВа (сначала по научной, затем по учебной работе). Являлся членом межвузовского Совета при Министерстве здравоохранения Республики Беларусь. В 1999—2004 гг. возглавлял кафедру педиатрии-1 БелМАПО, являлся ини-

циатором проведения циклов тематического усовершенствования по актуальным вопросам педиатрии для профессорско-преподавательского состава медицинских университетов Беларуси, что в определенной степени ликвидировало отсутствие возможности пройти преподавателям курсы ФПК по специальности (вопросы педиатрии) в Москве или в Санкт-Петербурге. С 2004 г. по 2009 г. работал в должности профессора кафедры поликлинической педиатрии БелМАПО. С 2009 г. по настоящее время работает профессором кафедры клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета.

В 1975 г. Игорь Вениаминович успешно защитил в Смоленске кандидатскую диссертацию на тему: «Трансферрин, церулоплазмин и связанные с ними биоэлементы (железо и медь) в крови новорожденных близнецов и рожениц». В 1992 г. в Педиатрическом институте (Санкт-Петербург) И. В. Василевский защитил докторскую диссертационную работу на тему: «Маркеры и формы наследственного предрасположения как основа прогнозирования бронхиальной астмы у детей». Он впервые в педиатрической науке и практике выявил новые закономерности наследственного предрасположения к бронхиальной астме у детей. Результатом этой работы явилось создание нового метода первичного прогноза (донозологической диагностики) бронхиальной астмы у детей, основанного на идентификации двух основных патогенетических форм наследственной предрасположенности к заболеванию, связанных с генетически обусловленными особенностями обмена аминокислот — предшественников основных медиаторов аллергии (гистамина и серотонина). Предложенный «Способ прогнозирования течения бронхиальной астмы у детей» защищен авторским свидетельством на изобретение (1992). В 1993 г. ВАК Республики Беларусь присвоил ему ученое звание профессора.

Игорь Вениаминович является автором около 640 печатных работ по актуальным вопросам педиатрии, аллергологии, иммунологии, клинической биохимии, клинической генетики, реабилитологии, клинической фармакологии, что свидетельствует о его глубокой эрудиции и знаниях в смежных областях медицинской науки и прак-

тики. Он соавтор монографий «Бронхиальная астма у детей: практическое руководство», «Бронхиальная гиперреактивность у детей с бронхиальной астмой» (издана в Германии), 10 справочников для практических врачей. Особенно популярны у врачей-педиатров и врачей других специальностей «Справочник семейного врача. Педиатрия», «Лечение детских заболеваний (справочник для врачей)», «Диагностика детских болезней. Справочник», «Справочник по госпитальной педиатрии», «Неотложные состояния. Диагностика, тактика, лечение. Справочник для врачей», «Реабилитация детей и подростков с заболеваниями органов дыхания, пищеварения, почек, сердечно-сосудистой системы и аллергическими болезнями в условиях поликлиники», «Диспансеризация здоровых детей первых трех лет жизни», «Клиническая фармакология в таблицах и схемах». Профессор И. В. Василевский участвовал в разработке Научно-практической программы Федерации педиатров стран СНГ «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика» (2011), являлся соавтором республиканского документа «Классификация, клинические протоколы диагностики и лечения неспецифических болезней органов дыхания у детей» (2013), учебного пособия для студентов медицинских университетов «Клиническая фармакология» (2015), многих методических рекомендаций и стандартов обследования и лечения детей с различной патологией, автор 2 патентов. Под его руководством защищены 5 кандидатских диссертаций и 1 докторская.

Игорь Вениаминович имеет высшую квалификационную категорию по специальности «Педиатрия», 6 лет исполнял обязанности главного внештатного специалиста Министерства здравоохранения Республики Беларусь по детской аллергологии, около 18 лет был главным внештатным специалистом Минздрава по санаторно-курортной помощи детям, в 1990 г. разработал методические указания по оздоровлению детей, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Профессор И. В. Василевский являлся председателем экспертно-координационного Совета при МЧС по оздоровлению населе-

ния, пострадавшего от катастрофы на Чернобыльской АЭС.

Игорь Вениаминович являлся соавтором разработки Концепции санаторно-курортной помощи населению Республики Беларусь. Постоянно оказывает лечебно-консультативную помощь многим лечебно-профилактическим и санаторно-оздоровительным организациям Республики Беларусь, проводит большую информационно-просветительскую работу среди медицинской общественности. Помимо лечебно-консультативной работы постоянно участвует в экспертной оценке деятельности лечебно-профилактических организаций.

Участвовал в выполнении трех заданий Государственных научно-технических программ Республики Беларусь, руководил научно-техническим советом БелМАПО. Постоянно выступал с научными докладами на конгрессах, съездах и конференциях (международного уровня, стран СНГ, в республике). Председательствовал на симпозиумах Конгрессов педиатров России (Москва).

Игорь Вениаминович всегда активно участвовал в общественной жизни. В течение долгого времени он был членом Республиканского научно-методического совета по курортологии, Республиканской квалификационной комиссии при Минздраве по педиатрии, президиума Белорусской академии экологической антропологии, правления Белорусского комитета «Дети Чернобыля», Международного совета по астме (Канада), государственным экспертом ГКНТ, членом правления и председателем ревизионной комиссии Республиканского научного общества педиатров, заместителем председателя совета по защите диссертаций при БелМАПО. И. В. Василевский исполнял обязанности редактора отдела и члена редколлегии журналов «Здравоохранение» и «Медицинские знания», является членом редакционного совета международных научно-практических журналов «Иммунопатология, аллергология, инфектология», «Педиатрия. Восточная Европа», рецензентом ежегодника «Экологическая антропология». Характеризуется высоким уровнем квалификации как администратор, педагог, специалист по непрерывному постдипломному обучению.

За многолетнюю плодотворную работу, высокий профессионализм, за-

слуги в педагогической, научной, лечебно-консультативной деятельности, значительный личный вклад в развитие охраны здоровья детского населения Беларуси, большой вклад в подготовку специалистов для практического здравоохранения профессор И. В. Василевский в 2004 г. награжден Почетной грамотой Совета Министров Республики Беларусь, знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь» (2012), многократно имел поощрения по линии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Республиканского комитета профсоюзов медицинских работников, ректората БелМАПО, БГМУ, был избран делегатом 1-го съезда врачей Республики Беларусь. На VI Конгрессе Федерации педиатров стран СНГ (Минск, 2014) отмечен специальным призом Оргкомитета как ведущий врач-педиатр СНГ, внесший большой вклад в организацию и развитие педиатрической службы в Республике Беларусь, реализацию практических мероприятий по значительному снижению младенческой смертности в республике, внедрению новейших медицинских технологий по ранней диагностике, лечению и профилактике распространенных заболеваний детского возраста.

Талантливый врач-педиатр, прекрасный педагог, ученый, большой гуманист И. В. Василевский, прошедший путь от сельского врача до доктора медицинских наук, профессора, крупнейшего специалиста Республики Беларусь, известного в СНГ, пользуется заслуженным авторитетом у коллектива университета, кафедры, многочисленных маленьких пациентов, которым он оказывал и оказывает помощь, у их родителей. Постоянно изучает достижения отечественной и зарубежной науки по основным направлениям медицины. Творчески подходит к внедрению в практическое здравоохранение и педагогический процесс всего нового.

Ректорат Белорусского государственного медицинского университета, редакция журнала «Здравоохранение», Правление Белорусского научного общества иммунологов и аллергологов, врачи-педиатры, ученики сердечно поздравляют Игоря Вениаминовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, дальнейших творческих успехов.



С. В. СОСИНОВИЧ, В. Ф. ЕРЕМИН, Е. Л. ГАСИЧ

РЕКОМБИНАНТНЫЕ ФОРМЫ ВИЧ, ВЫЯВЛЕННЫЕ В БЕЛАРУСИ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Цель исследования. Дать молекулярно-генетическую характеристику рекомбинантным формам ВИЧ-1, выявленным на территории Республики Беларусь.

Материал и методы. Исследованы 303 нуклеотидные последовательности участка гена *pol*, а также полноразмерные нуклеотидные последовательности ВИЧ, полученные из образцов сыворотки/плазмы крови, поступивших в лабораторию в 2008—2015 гг. от ВИЧ-инфицированных пациентов, постоянно проживающих в разных регионах Беларуси.

Результаты. Анализ нуклеотидных последовательностей участка гена *pol* ВИЧ показал превалирование субтипа А1 — 275 (90,8%) случаев на территории Беларуси. Выявлены случаи инфицирования субтипами В — 9 (3,0%), С и G — по 2 (0,7%) случая каждого, рекомбинантными формами CRF02_AG — 4 (1,3%), CRF03_AB — 8 (2,6%), CRF06_cpx — 2 (0,7%) и уникальной рекомбинантной формой А/В — 1, (0,3%). Методом филогенетического анализа установлены 3 независимых события заноса CRF02_AG из Камеруна, Западной Африки и Узбекистана. CRF03_AB была занесена 6 раз с территорий стран бывшего СССР, 2 из которых привели к распространению внутри Беларуси. CRF06_cpx была занесена 1 раз из Эстонии. Уникальная рекомбинантная форма является результатом рекомбинации субтипов ВИЧ A^{FSU} и B^{FSU}.

Заключение. В результате проведенных исследований у пациентов с ВИЧ/СПИДом выявлены 15 случаев ВИЧ-инфекции, вызванных рекомбинантными формами ВИЧ-1: CRF03_AB — 8 (53,3%), CRF02_AG — 4 (26,7%) и CRF06_cpx — 2 (13,3%). В 1 случае определена уникальная рекомбинантная форма ВИЧ-1 между субтипами А и В.

Ключевые слова: ВИЧ, рекомбинантные формы ВИЧ, молекулярная эпидемиология ВИЧ, Беларусь, бывший СССР.

HIV RECOMBINANT FORMS IDENTIFIED IN BELARUS

Objective. To determine the HIV genetic diversity in Belarus, to describe the HIV recombinant forms and to perform the molecular and phylogenetic analysis.

Materials and methods. 303 HIV *pol* nucleotide sequences as well as the full genome sequences obtained from the plasma/serum of HIV-infected individuals permanently residing in different regions of Belarus during 2008-2015 were studied.

Results. The analysis of the nucleotide HIV *pol* sequences demonstrated prevalence of HIV subtype A1 ($n=275$, 90.8%) followed by subtype B ($n=9$, 3.0%), subtypes C and G ($n=2$, 0.7% each). HIV recombinant forms were found in 15 cases (5.0%), among them CRF03_AB — in 8 cases (2.6%), CRF02_AG — in 4 cases (1.3%), and CRF06_cpx — 2 cases (0.7%). In one case (0.3%) the HIV unique recombinant form A/B was found. The phylogenetic analysis of the CRF02_AG cases revealed three independent introductions into Belarus including two cases from West Africa and one case from Uzbekistan. CRF03_AB form was introduced six times from the former USSR territory and two of them resulted in the domestic spread. CRF06_cpx form was imported from Estonia once. The HIV unique recombinant form is the result of the HIV-1 A^{FSU}/B^{FSU} variants recombining.

Conclusion. The studies carried out in HIV/AIDS patients identified 15 cases of HIV infection caused by HIV-1 recombinant forms: CRF03_AB — in 8 cases (53.3%), CRF02_AG — in 4 cases (26.7%) and CRF06_cpx — in 2 cases (13.3%). The HIV-1 unique recombinant form referring to both subtypes — A and B — was identified in one case.

Key words: HIV, HIV recombinant forms, HIV molecular epidemiology, Belarus, former USSR.

HEALTHCARE. 2016; 7: 74—80.

HIV RECOMBINANT FORMS IDENTIFIED IN BELARUS

S. V. Sosinovich, V. F. Eremin, E. L. Gasich

Эпидемия ВИЧ на территории бывшего СССР началась в 1994—1996 г. среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) в южных городах Украины — Одессе и Николаеве [1, 2]. В дальнейшем эти варианты вируса вызвали вспышки ВИЧ-инфекции в других городах Украины (Киев, Донецк), России (Санкт-

Петербург, Саратов, Пермь и др.) [3—5], Беларуси (Светлогорск, Жлобин) [6] и стран бывшего СССР. Подавляющее большинство вариантов вируса выявлены среди ПИН, и они относились к крайне генетически гомогенному варианту ВИЧ-1 субтипа А1, названному А_{FSU} (от англ. FSU — Former Soviet Union, бывший

СССР) или A1_{IDU} (от англ. IDU — injection drug user, ПИН) [2]. Данный вариант вируса, FSU-A1, впоследствии стал одной из родительских форм вируса для рекомбинантной формы, вызвавшей вспышку ВИЧ-инфекции в Калининграде — CRF03_AB. Позже был идентифицирован второй родительский вариант: ВИЧ субтипа В — популяция вирусов, названная В_{FSU} (или В_{IDU}) [5].

На территории Беларуси эпидемия ВИЧ-инфекции началась в мае — июле 1996 г. со вспышки среди ПИН в Светлогорске Гомельской области. Так, в июле того же года было зафиксировано 60 случаев ВИЧ-инфекции, а на 1 ноября 1997 г. общее количество случаев ВИЧ-инфекции составило уже 1728, 85% из которых выявлены у ПИН. В отличие от Украины и России, где эпидемия ВИЧ-1 поразила различные географические регионы, в Беларуси эпидемия ВИЧ-инфекции была ограничена в основном городами Светлогорском и Жлобином, на долю которых приходилось более 90% от всех случаев ВИЧ-инфекции среди ПИН. Молекулярные исследования показали, что вспышка вызвана ВИЧ-1 субтипа А1, который генетически идентичен вирусам у ПИН в Южной Украине и Центральной и Южной России [7].

На сегодняшний день в Беларуси вариант FSU-A1 по-прежнему превалирует среди ВИЧ-инфицированных, на него приходится более 90% от всех новых случаев ВИЧ-инфекции. Помимо субтипа А1 на территории страны выявлен ВИЧ-1 субтипов В, С, G, циркулирующие рекомбинантные формы (ЦРФ) вируса: CRF02_AG, CRF03_AB и CRF06_crx, а также уникальная рекомбинантная форма (URF) ВИЧ между вариантами FSU-A1/FSU-B, отличная от известной циркулирующей рекомбинантной формы CRF03_AB [8].

Материал и методы

Использованы 302 нуклеотидные последовательности участка гена *pol* и полноразмерного генома ВИЧ, полученные из образцов сыворотки/плазмы крови, поступивших в лабораторию в 2008—2015 гг. от ВИЧ-инфицированных пациентов и 1 нуклеотидная последовательность взята из Genbank (AF414006.1). Данная последовательность получена в 2002 г. от ВИЧ-инфицированного пациента из Могилева, который заразился парентеральным путем в Калининграде (Россия).

Нуклеотидные последовательности получены путем амплифицирования участка генома ВИЧ методом ПЦР с использованием тест-систем «Viroseq HIV-1 Genotyping System» («Abbott Molecular», США) и «БелВИЧ-1-резистентность-генотип» (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Беларусь) с последующим секвенированием продуктов амплификации. Электроферограммы получены на автоматическом генетическом анализаторе ABI PRISM® 3100-Avant™ Genetic Analyzer («Applied Biosystems», США). Сборка контига осуществлялась с помощью программного обеспечения Sequencing Analysis Software™ («Applied Biosystems»®) и «Geneious»® v. 8 («Biomatters Ltd.»). Выравнивание последовательностей нуклеотидов (multiple sequence alignment) проводили с помощью Clustal W alignment. Поиск генетически близких референсных нуклеотидных последовательностей ВИЧ осуществляли с помощью онлайн-программы BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Филогенетические деревья строили с применением алгоритма ML (maximum likelihood) в программе PHYLIP (Phylogenetic maximum likelihood) с моделью замены нуклеотидов GTR. Оптимизация топологии дерева — Best of NNIs and SPRs. Для расчета статистической достоверности кластеров использовали тест SH-aLRT.

Определение субтипов ВИЧ осуществляли методами филогенетического анализа исследуемых нуклеотидных последовательностей с субтип-референсами, включая ЦРФ, ВИЧ-1 и с использованием онлайн-программ для автоматического определения субтипа ВИЧ на основании анализа нуклеотидных последовательностей: COMET HIV-1 (<https://comet.liv.lu/index.php>), REGA v3 (<http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool>) и jpHMM (<http://jphmm.gobics.de>).

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования по генотипированию показали, что ВИЧ-1 субтипа А1 в 2008—2015 гг. оставался доминирующим на территории Беларуси. На его долю среди всех исследованных 303 образцов приходилось более 90% случаев. Кроме субтипа А1, выявлены случаи инфицирования пациентов ВИЧ-1 субтипов В, С и G, а также рекомбинантными формами ВИЧ-1 (табл. 1).

Таблица 1
Распространение субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ в Беларуси в период 2008—2015 гг.

Субтип ВИЧ	абс.	%
A1	275	90,8
B	9	3,0
C	2	0,7
G	2	0,7
CRF02_AG	4	1,3
CRF03_AB	8	2,6
CRF06_cpx	2	0,7
URF_AB	1	0,3

На основании анализа нуклеотидных последовательностей гена *pol*, а также полноразмерного генома выявлены 15 случаев ВИЧ-инфекции, вызванных рекомбинантными формами ВИЧ-1. Более половины всех случаев — 8 (53,3%) из 15, приходилось на циркулирующую рекомбинантную форму CRF03_AB, в 4 (26,7%) случаях выявлена циркулирующая рекомбинантная форма CRF02_AG и в 2 (13,3%) — CRF06_cpx. В 1 случае определена уникальная рекомбинантная форма ВИЧ-1 между субтипами А и В (табл. 2).

CRF02_AG. Первый случай инфицирования CRF 02_AG установлен в 2007 г. у ребенка, 2003 г. р., рожденного ВИЧ-инфицированной матерью (образец FN995208). Следующий случай ВИЧ-инфекции, ассоциированный с CRF02_AG, выявлен спустя более чем 7 лет — в 2014 г. у матери 1986 г. р. (Mn_60) и ее ребенка 2012 г. р (Mn_59). Последний случай установлен в сентябре 2015 г. у мужчины 1966 г. р. (RES_649), инфицированного половым путем.

Методом филогенетического анализа установлены три независимых события заноса CRF02_AG на территорию Беларуси (рис. 1).

Образец RES_649 формировал кластер с референсами из Нигерии, Буркина-Фасо, Сенегала и Великобритании. Данные государства, за исключением Великобритании, географически расположены рядом, на северо-западе Африканского континента, откуда, вероятнее всего, образец RES_649 был занесен на территорию Беларуси.

Образец FN995208 имеет «африканского» предка из Камеруна, о чем свидетельствует кластер с референсами из Камеруна, (кластер № 2, SH-aLRT — 0,966). В данный кластер также входит один референс из Демократической Республики Конго.

Образцы Mn_59 и Mn_60 формируют крайне генетически гомогенный кластер с референсами из Узбекистана, значение SH-aLRT составило 1. Это достоверно указывает на занос CRF из Узбекистана. Кроме этого, образцы Mn_59 и Mn_60 сформировали субкластер между собой внутри кластера № 3, SH-aLRT — 0,998, что указывает на практически идентичный вирус у обоих пациентов и подтверждает, что ребенок (Mn_59) был инфицирован от матери (Mn_60).

CRF03_AB. Впервые CRF03_AB на территории Беларуси выявлена в 2000 г. у 27-летнего ПИН из Могилева, который заразился парентеральным путем в Калининграде. Следующий случай ВИЧ-инфекции, связанный с CRF03_AB, также выявлен у ПИН — мужчины в возрасте 33 лет, в 2008 г. В 2010 г. выявлено сразу 4 случая инфицирования CRF03_AB: 2 случая —

Таблица 2

Рекомбинантные формы ВИЧ, выявленные в Беларуси

Код образца	Рекомбинантная форма	Город	Область	Путь инфицирования
FN995208	CRF02_AG	Чаусы	Могилевская	Вертикальный
Mn_59		Минск	Минская	Вертикальный
Mn_60		Минск	Минская	Половой
RES_649		Минск	Минская	Половой
Gr_3	CRF03_AB	Лида	Гродненская	Половой
Gr_8		Лида	Гродненская	Половой
Mg_8		Могилев	Могилевская	Половой
Mg_15		Осиповичи	Могилевская	Половой
MnObl_15		Любань	Минская	Половой
MnObl_61		Жодино	Минская	ПИН
RES_634		Дзержинск	Минская	ПИН
98BY10443		Могилев	Могилевская	ПИН
MnObl_27		Логойск	Минская	ПИН
MnObl_28		Логойск	Минская	ПИН
Mn_21	URF_AB	Минск	Минская	Вертикальный

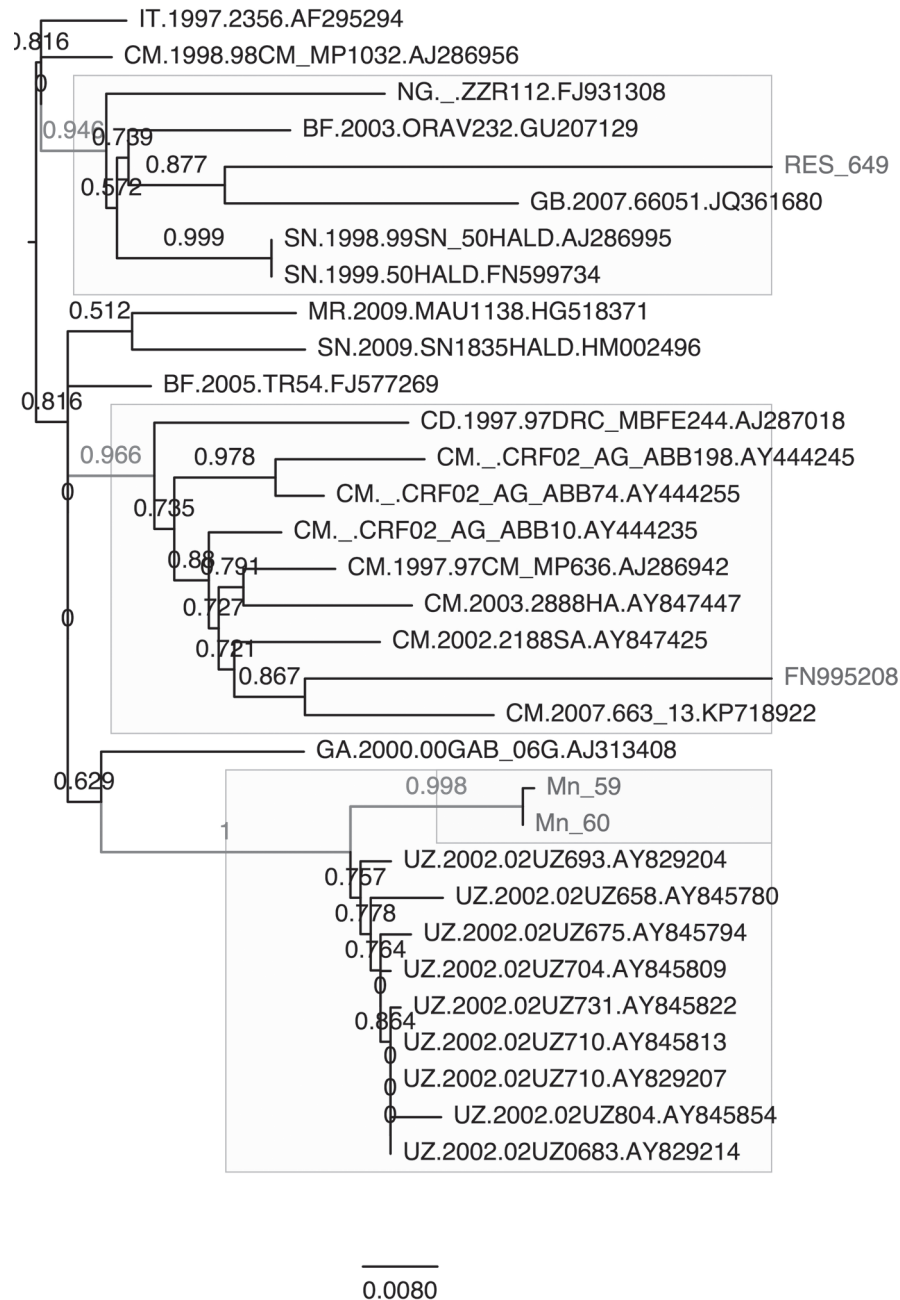


Рис. 1. Результат филогенетического анализа CRF02_AG

в Лиде, у мужчины 29 лет и женщины 27 лет, 1 — в Бобруйске Могилевской области у женщины 31 года, 1 — в Любани у женщины 29 лет. Для всех случаев характерен половой путь передачи инфекции. В 2013 г. CRF03_AB идентифицирована у женщины 41 года, проживающей в Осиповичах и инфицированной половым путем. Последний случай инфицирования CRF03_AB выявлен в Дзержинске у 38-летнего ПИН. На филогенетическом дереве не выявлено ни одного достоверного кластера, сформированного как исследуемыми образцами, так и

референсными последовательностями ВИЧ, со значением SH-aLRT 0,9 (рис. 2). Два кластера со значением SH 0,996 и 1, были сформированы образцами из Беларуси — Gr_3/Gr_8 и MnOb1_15/Mg_8 соответственно. Это достоверно указывает на одного общего предка для каждой пары в кластере и внутреннее распространение CRF03_AB на территории Беларуси. Отсутствие филогенетической связи между остальными образцами говорит о независимом проникновении ВИЧ-1 на территорию страны. Таким образом, рекомбинантная форма

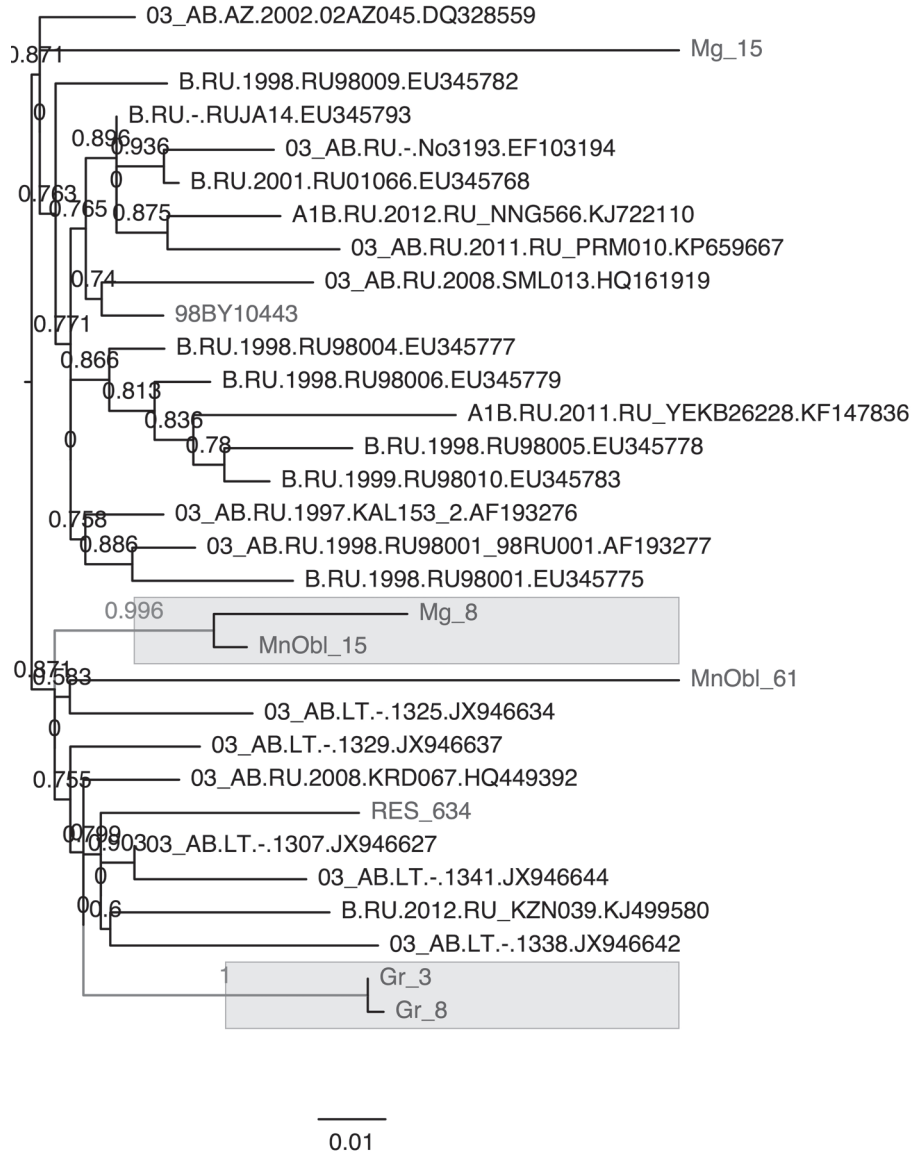


Рис. 2. Результат филогенетического анализа CRF03_AB

CRF03_AB была занесена на территорию страны не менее 5 раз и в 2 случаях привела к передаче вируса уже на территории Беларуси. Стоит обратить внимание на кластер MnObl_15/Mg_8. Учитывая, что нуклеотидные последовательности этих 2 образцов получены от лиц женского пола, не имеющих между собой эпидемиологических связей и инфицированных половым путем, можно предположить, что у них имеется один общий источник инфицирования. Однако на данный момент установить источник невозможно. Отсутствие кластеров на филогенетическом дереве, вероятно, связано с лимитом референсных нуклеотидных последовательностей CRF03_AB в Genbank и HIV Sequence Database по участку гена *pol*. Так, общее количество референсов этой ЦРФ при поиске в HIV

Sequence Database составило 366, однако большинство референсов относится к фрагментам генов *gag* (100) и *env* (172), при этом по гену *gag* практически все референсы оказались из Литвы (75) и Беларуси (21) и обладали крайне низкой генетической разнообразностью.

CRF06_срх. Данная ЦРФ выявлена в 2010 г. у ПИН — брата и сестры из Логойска. По результатам филогенетического анализа (рис. 3) достоверно установлено, что CRF06_срх, выявленная у пациентов, имеет происхождение из Эстонии (SH-aLRT — 1). Кроме этого, оба исследуемых образца формировали кластер между собой, SH-aLRT — 0,904, что говорит об одном источнике заражения 2 пациентов.

Уникальная рекомбинантная форма ВИЧ-1 Mos изолирована от ребенка 6 лет, находивше-

гося в доме ребенка в Минске в 2010 г. По результатам филогенетического анализа отдельных сегментов, относящихся к субтипам А1 и В ВИЧ-1, установлено, что данный изолят является результатом рекомбинации вариантов ВИЧ А1^{FSU}/В^{FSU}, получивших распространение на территории стран бывшего СССР. Однако на филогенетических деревьях не удалось выявить кластеры с референсными нуклеотидными последовательностями, относящимися к определенному географическому региону, а значит, установить, между какими вариантами ВИЧ произошла рекомбинация, «белорусскими» или нет, на данном этапе не представляется возможным.

Таким образом, рекомбинантные формы ВИЧ, занимающие 2-е место в эпидемии ВИЧ-

инфекции на территории Беларуси после суб-типа А1, являются, как правило, завозными. Выявлено и описано 14 циркулирующих рекомбинантных форм ВИЧ: CRF02_AG — 4 (1,3%) случая, CRF03_AB — 8 (2,6%), CRF06_cpx — 2 (0,7%) и уникальная рекомбинантная форма А/В — 1 (0,3%) случай, на которые приходится 4,5% от всех проанализированных последовательностей ДНК. Достоверно установлено только 2 случая передачи рекомбинантных форм ВИЧ внутри страны, не имеющих эпидемических связей, оба случая связаны с CRF03_AB. Установлено, что CRF02_AG, зарегистрированный в республике, происходит с территории Западной Африки и Узбекистана, CRF03_AB — с территории стран бывшего СССР, главным образом Европейской части России и Литвы,

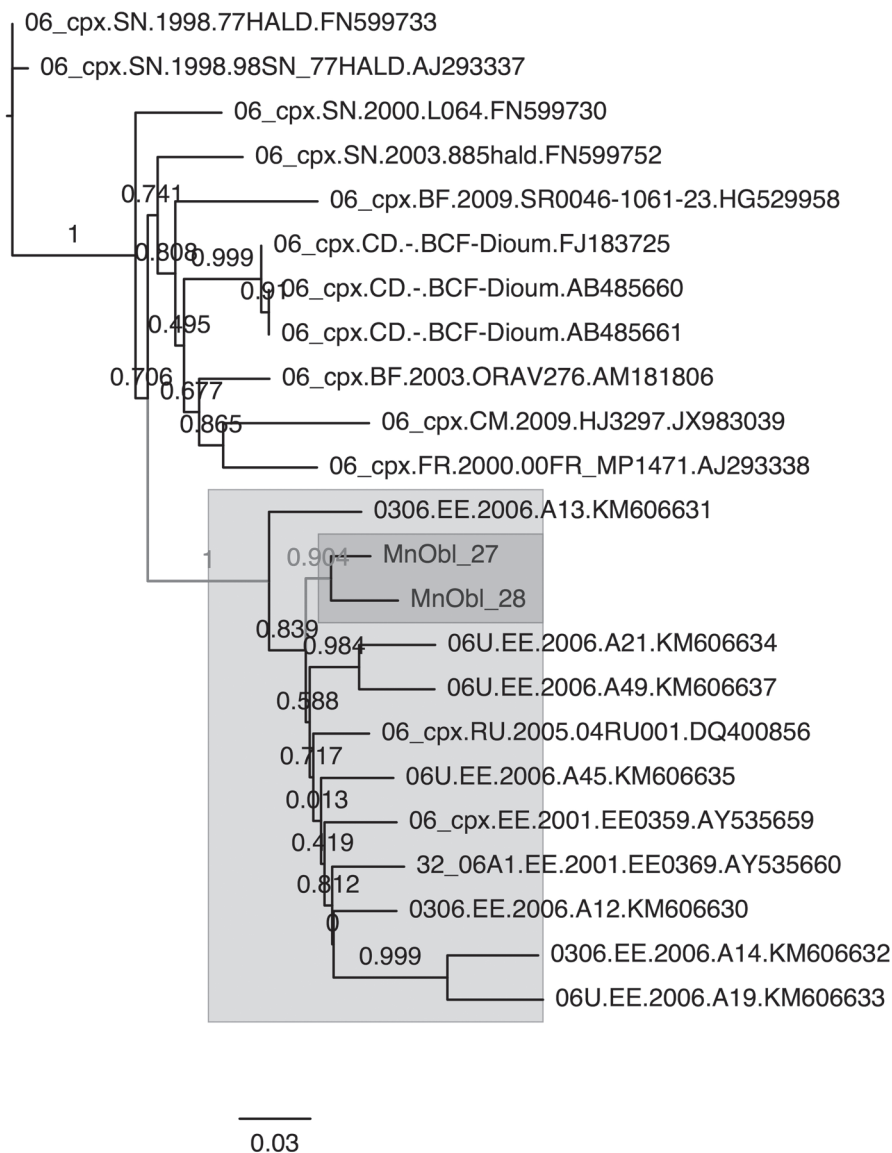


Рис. 3. Результат филогенетического анализа CRF06_cpx

CRF06_srx — из Эстонии. Геном УРФ Mos представлен вариантами ВИЧ-1 A1^{F_{SU}}/B^{F_{SU}}, получившими распространение на территории стран бывшего СССР и не является CRF03_AB. На данную рекомбинантную форму получен патент № 18124.

Контактная информация:

Сосинович Святослав Викторович.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23, корп. 1;
сл. тел. (8-017) 268-04-42.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. В. С., В. Ф. Е.
Сбор и обработка материала: С. В. С., В. Ф. Е., Е. Л. Г.
Написание текста: С. В. С.
Редактирование: С. В. С., В. Ф. Е., Е. Л. Г.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hamers F., Batter V., Downs A., et al. The HIV epidemic associated with injecting drug use in Europe: geographic and time trends. *AIDS*. 1997; 11(11): 1365—74.

2. Nabatov A., Kravchenko O., Lyulchuk M., et al. Simultaneous introduction of HIV type 1 subtype A and B viruses into injecting drug users in southern Ukraine at the

beginning of the epidemic in the former Soviet Union. *AIDS research and human retroviruses*. 2002; 18(12): 891—5.

3. Bobkov A., Kazennova E., Khanina T., et al. An HIV type 1 subtype A strain of low genetic diversity continues to spread among injecting drug users in Russia: study of the new local outbreaks in Moscow and Irkutsk. *AIDS research and human retroviruses*. 2001; 17(3): 257—61.

4. Bobkov A., Kazennova E., Selimova L., et al. Temporal trends in the HIV-1 epidemic in Russia: predominance of subtype A. *J. Med. Virol.* 2004; 74(2): 191—6.

5. Lukashov V., Huismans R., Rakhmanova A., et al. Circulation of subtype A and gagA/envB recombinant HIV type 1 strains among injecting drug users in St. Petersburg, Russia, correlates with geographical origin of infections. *AIDS research and human retroviruses*. 1999; 15(17): 1577—83.

6. Lukashov V., Karamov E., Eremin V., et al. Extreme founder effect in an HIV type 1 subtype A epidemic among drug users in Svetlogorsk, Belarus. *AIDS research and human retroviruses*. 1998; 14(14): 1299—303.

7. Eremin V., Gasich E., Sasinovich S., et al. HIV Drug Resistance at Patients on HAART and Transmitted HIV Drug Resistance (tHIVDR) in Treatment Naive Patients in Belarus. *J. AIDS Clin. Res.* 2013; 4: 258.

8. Sasinovich S., Eremin V., Gasich E., Thomson M. Complete genome sequence of new unique recombinant HIV type 1 isolated from a child born to an HIV-infected mother. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14 (Suppl. 2): 62.

Поступила 26.05.16.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение”(Минск), № 7 2016 г.
Рецензируемый научно-практический журнал
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.
Регистрирующий орган:
Министерство информации Республики Беларусь
Учредитель
Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Главный редактор

Абаев Юрий Кафарович

Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)
Гелжец Н. Ф. (верстка)
Бильдюк Е. М., Голдарь С. А., Чапковская У. Л. (редакторы)
Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Подписные индексы:

для организаций – 749122,
для индивидуальных подписчиков – 74912,
Цена: свободная

Подписано в печать 27.06.2016.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.
Физ. печ. л. 10,3+1,25 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 10,3
Тираж 1758 экз. Зак. 1524

Адрес редакции:

220007, Минск, Фабрициуса, 28
Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48
E-mail: zdrav@tut.by
zdravmag@mailgov.by

С информацией “К сведению авторов” можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by

Типография:

Республиканское унитарное предприятие
“Издательство “Белорусский Дом печати”
ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.
Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на “Здравоохранение” обязательна.